Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Freien Universität Berlin
im Universitätsklinikum Steglitz
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. A. Distler

Antihypertensiver Effekt und Stoffwechselnebenwirkungen einer antihypertensiven Dreifach-Therapie

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Wolfgang Pusch
aus Berlin

1985

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Freien Universität Berlin
im Universitätsklinikum Steglitz
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. A. Distler

Antihypertensiver Effekt und Stoffwechselnebenwirkungen einer antihypertensiven Dreifach-Therapie

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Wolfgang Pusch
aus Berlin

Meinen Eltern

in Dankbarkeit

gewidmet

Referent: Prof. Dr. med. Th. Philipp

Korreferent: Prof. Dr. med. G. Neuhaus

Gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 17.4.85

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	5
2.	STUDIENAUFBAU, PATIENTEN UND METHODEN	8
2.1.	Studienaufbau	8
2.1.1.	Einschlußkriterien	9
2.1.2.	Ausschlußkriterien	9
2.1.3.	Aufklärung	10
2.2.	Patienten	10
2.3.	Methoden	11
3.	STATISTIK	11
4.	ERGEBNISSE	12
4.1.	Blutdruck und Puls	12
4.2.	Körpergewicht	17
4.3.	Lipidstoffwechsel	17
4.4.	Kohlenhydratstoffwechsel	21
4.5.	Harnsäure und Serumkalium	24
4.6.	Verträglichkeit	24
5.	DISKUSSION	26
5.1.	Blutdruck, Puls und Gewicht	26
5.2.	Stoffwechselnebenwirkungen	31
5.2.1.	Lipidstoffwechsel	31
5.2.1.1.	Betarezeptorenblocker und Lipidstoffwechsel	33
5.2.1.2.	Diuretika und Lipidstoffwechsel	34
5.2.1.3.	Lipidstoffwechselstörungen unter Betarezeptorenblocker-Diuretika-Kombinationen	37
5.2.2.	Kohlenhydratstoffwechsel	40
5.2.2.1.	Kohlenhydratstoffwechselstörungen unter Betarezeptorenblocker-Monotherapie	42

Seite

5.2.2.2. Wirkungen von Diuretika auf den Kohlenhydratstoffwechsel 44

5.2.2.3. Kohlenhydratstoffwechsel unter Therapie mit Betarezeptorenblocker-Diuretika-Kombinationen 46

5.2.3. Harnsäurestoffwechsel 48

5.2.3.1. Harnsäurespiegel und Betarezeptorenblocker-Therapie 48

5.2.3.2. Harnsäurespiegel und Diuretikatherapie 50

5.2.3.3. Harnsäurespiegel unter Betarezeptorenblocker-Diuretika-Kombinationstherapie 51

5.2.4. Kaliumhaushalt 52

5.2.4.1. Kaliumhaushalt unter Betarezeptorenblocker-Monotherapie 53

5.2.4.2. Kaliumspiegel unter antihypertensiver Diuretika-Therapie 54

5.2.4.3. Kaliumspiegel unter Betarezeptorenblocker-Diuretika-Kombinationstherapie 54

6. ZUSAMMENFASSUNG 56

7. LITERATURVERZEICHNIS 58

1. EINLEITUNG

Die arterielle Hypertonie ist mit einer Prävalenz von 15 - 25 % bei Erwachsenen eine der häufigsten, behandlungsbedürftigen Erkrankungen in der ärztlichen Praxis.

Nach diagnostischer Abklärung müssen 90 - 95 % der Patienten symptomatisch behandelt werden, da es sich bei ihnen um eine essentielle Hypertonie handelt, deren Ätiologie unbekannt ist; somit ist eine kausale Behandlung nicht durchführbar.

Allgemeinmaßnahmen wie Kochsalzrestriktion auf tgl. 3 - 5 g, Verminderung des Übergewichtes mit Anstreben eines normalen Körpergewichtes, regelmäßige körperliche Betätigung in Form einer dynamischen Ausdauerbelastung durch Langstreckenlauf, Radfahren, Schwimmen etc. sowie möglichst Verzicht auf Nikotin, bilden die Grundlage jeder antihypertensiven Therapie.

Bei der zeitgemäßen medikamentösen Hochdruckbehandlung kommen in der ersten Stufe Diuretika oder Betarezeptorenblocker, in der zweiten Stufe eine Kombination beider Substanzen und schließlich in Abhängigkeit vom Schweregrad der Hypertonie in der dritten Stufe noch zusätzlich Vasodilatatoren zur Anwendung (Dtsch. Hochdruck-Liga 1981).

Die Kombination dieser Substanzen erscheint besonders sinnvoll, weil sie zu einer komplementären Beeinflussung hämodynamischer und endokrinologischer Mechanismen führt. Hierdurch werden subjektive Nebenwirkungen verringert. So werden die durch Vasodilatatoren verursachte Tachykardie und Steigerung des Herzzeitvolumens durch Betarezeptorenblocker unterdrückt. Die unter beiden Substanzen zu beobachtende Natrium- und Flüssigkeitsretention wird durch Diuretika kompensiert. Der unter Diuretika- und Vasodilatatorentherapie zu beobachtende Anstieg der Plasmareninaktivität wird durch die Betarezeptorenblockade nahezu unterdrückt.

Letztlich wird der unter Betarezeptorenblocker nicht gewünschte Anstieg des peripheren Gesamtwiderstandes durch die Vasodilatation verhindert.

Der antihypertensive Effekt aller drei Substanzen addiert sich auf der anderen Seite eindrucksvoll, wie erstmals 1972 von Z a c e s t et al. aufgezeigt werden konnte.

In dieser Studie erhielten von 23 Patienten mit essentieller Hypertonie in der Phase I über durchschnittlich 3 Wochen 4 Patienten täglich 1 g Chlorothiazid, 14 Patienten tgl. 0,1 g Hydrochlorothiazid und 5 Patienten tgl. 0,1 g Spironolactone. Unter dieser Therapie betrug der arterielle Blutdruck aller Patienten im Mittel 188/118 mmHg im Liegen und 176/120 mmHg im Stehen. Nach zusätzlicher Gabe von tgl. 4 x 20 - 40 mg Propranolol über einen Behandlungszeitraum von 2 bis 9 Wochen sank der mittlere Blutdruck im Liegen auf 162/102 mmHg und im Stehen auf 155/104 mmHg. Die Veränderungen waren hoch signifikant ($p < 0,001$).

Durch weitere zusätzliche Gabe von Hydralazin in einer mittleren täglichen Dosis von 225 mg kam es zu einer noch stärkeren Blutdrucksenkung und -normalisierung auf 142/88 mmHg im Liegen bzw. 134/88 mmHg im Stehen ($p < 0,001$). Nachdem in der Studienphase IV der mittlere systolische und diastolische Blutdruck durch das Absetzen von Hydralazin und Propranolol wieder fast bis auf die Ausgangswerte angestiegen waren, konnte in der 2- bis 5wöchigen Studienphase V durch erneute zusätzliche Gabe von Hydralazin in einer der Phase III entsprechenden Dosierung ohne Propranolol zum Diuretikum lediglich eine Senkung des mittleren arteriellen Blutdrucks im Liegen auf 180/110 mmHg und im Stehen auf 167/111 mmHg nachgewiesen werden.

Der therapeutische Nutzen einer Monotherapie mit Betarezeptorenblockern oder Diuretika ist in den letzten Jahren zunehmend kritisch diskutiert worden, da in einer Vielzahl von Studien über ungünstige Veränderungen des

Lipid- bzw. Glucosestoffwechsels, der Harnsäure sowie des Kaliumhaushaltes unter beiden Substanzgruppen berichtet wurde (s.u.). Es ist durchaus denkbar, daß der Nutzen der antihypertensiven Wirkung dieser Einzelsubstanzen ganz oder teilweise durch das Entstehen neuer Risikofaktoren aufgehoben wird. Der bevorzugte Einsatz von Kombinationspräparaten aus Betarezeptorenblockern und Diuretika sowie in neuerer Zeit auch Vasodilatatoren gründet sich auf der Annahme, daß Stoffwechselnebenwirkungen in geringerem Umfang auftreten. Für diese sog. Dreifachkombinationen liegen bislang jedoch noch keine umfangreichen Studien vor, in denen Kurzzeit- und Langzeiteffekte auf Lipidstoffwechsel, Kohlenhydratstoffwechsel, Harnsäure und Serum-Kalium untersucht worden wären.

In der vorliegenden Arbeit wurde die antihypertensive Wirksamkeit einer fixen Dreifachkombination im Kurz- und Langzeitversuch sowie ihr Einfluß auf die genannten Stoffwechselparameter überprüft.

2. STUDIENAUFBAU, PATIENTEN UND METHODEN

2.1. Studienaufbau

Multizentrische, placebokontrollierte Therapiestudie unter Mitwirkung von 8 niedergelassenen Ärzten. Nach einer 4wöchigen Placeboperiode, vor deren Beginn alle eventuell früher verabreichten Antihypertensiva - auch Mehrfachtherapeutika - abgesetzt werden mußten, erhielten die Patienten in der Verumphase von 10 Wochen Dauer täglich 2 x 1 Kapsel à 60 mg Propranolol, 2,5 mg Bendroflumethiazid und 25 mg Hydralazin.

Blutdruck-, Puls- und Körpergewichtskontrollen erfolgten vor bzw. 2, 6 und 10 Wochen unter Therapie mit der genannten Kombination.

Die Blutdruckmessung wurde unblutig nach der Methode von Riva-Rocci am sitzenden und stehenden Patienten nach jeweils drei Minuten mittels Quecksilbermanometer mit Oberarmmenschette am rechten Oberarm durchgeführt, wobei die Ablesung der diastolischen Blutdruckwerte bei Phase V der Korotkoffschen Geräusche erfolgte. Jeder Wert wurde 2 x gemessen, der Mittelwert wird angegeben.

Vor Therapiebeginn, nach 2wöchiger und 10wöchiger Kombinationstherapie wurde Blut zur Bestimmung der Glucose, des HbA_I, der Triglyceride, des Cholesterins, des HDL-Cholesterins, des LDL-Cholesterins, der Harnsäure und des Kaliums entnommen.

Die körperlichen Untersuchungen und Blutabnahmen erfolgten morgens nüchtern nach mindestens 12stündiger Nahrungskarenz aus der Ellenbeugenvene.

Die Seren wurden bei - 70 °C tiefgefroren und die genannten Laborparameter nach Abschluß der gesamten Studie zentral im Institut für klinische Chemie der Universitätsklinik Münster - Leiter Prof. Dr. G. Assmann - bestimmt.

Die Patienten waren angehalten worden, ihre Eß-, Trink-

und Rauchgewohnheiten während der Studiendauer nicht zu ändern sowie kein vom bisherigen Lebensstil abweichendes körperliches Training durchzuführen.

2.1.1. Einschlußkriterien

Patienten beiderlei Geschlechts zwischen 25 und 75 Jahren mit arterieller Hypertonie essentieller Genese, deren diastolische Blutdruckwerte am Ende der Placebophase über 94 mmHg und unter 121 mmHg lagen, und die ihr Einverständnis zur Studie abgegeben hatten.

2.1.2. Ausschlußkriterien

- Patienten mit einem diastolischen Blutdruck unter 95 mmHg bzw. über 120 mmHg am Ende der Placeboperiode;
- Patienten, bei denen eine bereits begonnene antihypertensive Therapie nicht vorübergehend abgesetzt werden kann bzw. solche, die während der 4wöchigen Placeboperiode nicht ohne blutdrucksenkende Medikamente bleiben können;
- Patienten, die wegen einer anderen Erkrankung mit Betarezeptorenblockern, Diuretika oder Vasodilatantien behandelt werden müssen;
- Patienten mit dekompensierter Myocardinsuffizienz;
- Patienten mit Tachykardie-/Bradykardie-Syndrom (Syndrom des kranken Sinusknoten);
- Patienten mit Serumkreatininwerten über 1,5 mg%;
- Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit, die wegen einer Angina pectoris mit Betarezeptorenblockern behandelt werden müssen;
- Patienten mit AV-Block II. und III. Grades;
- Patienten mit einer Bradykardie unter 50/min;
- Patienten, die innerhalb der zurückliegenden 6 Monate einen Herzinfarkt durchgemacht haben;
- Patienten mit terminalen, bösartigen Erkrankungen, mit Psychosen, mit schweren Infektionen, schweren Le-

ber- und Nierenerkrankungen sowie Patienten mit apoplektischen Insult;
- Patientinnen mit bekannter Schwangerschaft und jüngere Frauen, bei denen das Eintreten einer Schwangerschaft in absehbarer Zeit gewünscht wird oder die unter oralen Kontrazeptiva stehen;
- Patienten mit schweren peripheren Durchblutungsstörungen;
- Patienten mit bekannter, medikamentös behandlungsbedürftiger Hyperurikämie (Harnsäure über 8,5 mg%) und Hyperlipidämie (Cholesterin und Triglyceride über 400 mg%);
- Patienten mit manifestem Diabetes mellitus;
- Patienten mit ausgeprägter Adipositas, wenn der Broca-Index um mehr als 30 % überschritten wird;
- Patienten, die durch die Teilnahme an der Studie nach Ermessen des behandelnden Arztes einem medizinisch nicht zu vertretenden Risiko ausgesetzt würden.

2.1.3. Aufklärung

Die Patienten wurden vor Beginn der Studie über Ziel und Art der Untersuchung aufgeklärt und gaben mündlich ihr Einverständnis zur Teilnahme.
Ein Rücktritt des Patienten war jederzeit ohne Nennung von Gründen möglich.

2.2. Patienten

Insgesamt wurden 84 ambulante Patienten (39 Männer im Alter von 29 bis 75 Jahren, Durchschnittsalter 51,9 Jahre, und 45 Frauen im Alter von 32 bis 72 Jahren, Durchschnittsalter 53,6 Jahre) mit einer essentiellen Hypertonie der Schweregrade I - II nach WHO-Kriterien (1978) in die Studie aufgenommen. Der Blutdruck der 84 Patienten betrug am Ende der Placeboperiode im Mittel 172/105 mmHg. Die Pulsfrequenz lag im Mittel bei 80/min.

2.3. Methoden

Die Bestimmung der Laborparameter erfolgt mit dem Auto-Analyzer SMAC II von Technicon.

Dabei werden das Cholesterin mit dem enzymatischen Farbtest nach der CHOD-PAP-Methode von Boehringer Mannheim (Siedel et al., 1981), die Triglyceride nach der vollenzymatischen Methode ohne Leerwert (Wahlefeld et al., 1974), die Harnsäure als enzymatischer Farbtest nach der Uricase-POD-Methode (Yeh et al., 1983), die Glucose nach der Hexokinase-Methode (Widdowson, 1972) und das HDL-Cholesterin mittels enzymatischen Farbtest nach Fällung mit der Phosphorwolframsäure/Mg^{2+}-Methode (Boehringer Mannheim) bestimmt. Die Bestimmung des HbA_I erfolgt aus tiefgefrorenem und entsprechend hämolysierten Vollblut mittels Mikrosäulenchromatographischer Methode (Hammons et al., 1982).Die Bestimmung des Kaliums wird mittels ionensensitiver Elektroden mit Vorverdünnung durchgeführt. Das LDL-Cholesterin wird nach der Friedewald-Formel bei Triglyceridwerten bis 350 mg% wie folgt berechnet:

$$\text{LDL-Chol.} = \text{Gesamtcholesterin} - \frac{\text{Triglyceride}}{5} - \text{HDL-Chol.}$$

3. STATISTIK

Es werden die Mittelwerte mit der Standardabweichung der Mittelwerte ($\bar{x} \pm$ SEM) angegeben. Intraindividuelle Veränderungen werden mit dem gepaarten Student's Test auf Signifikanz geprüft. Abhängigkeiten von 2 Parametern voneinander wurden mit einer linearen Regressionsanalyse auf Signifikanz geprüft.

4. ERGEBNISSE

Von den ursprünglich aufgenommenen 84 Patienten beendeten nur 74 die Studie. 10 Patienten mußten aus der Studie herausgenommen werden bzw. brachen die Studie ab. Im einzelnen erschienen 4 Patienten nicht regelmäßig zu den vereinbarten Nachuntersuchungsterminen und wurden deshalb ausgeschlossen. Ein Patient mußte kurz nach Beginn der Verumphase aus studienunabhängigen Gründen zur stationären Behandlung eingewiesen werden. Bei 5 Patienten wurde die Studie wegen erheblicher Nebenwirkungen abgebrochen (siehe Tabelle 1).

4.1. Blutdruck und Puls

Das Verhalten von Blutdruck und Pulsfrequenz im Sitzen und Stehen der 74 Patienten, die die Studie beendeten, am Ende der Placebophase, 2, 6 und 10 Wochen unter der antihypertensiven Dreifachtherapie ist in der Abbildung 1 sowie Tabelle 2 (sitzend) und 3 (stehend) dargestellt.

Nach 4wöchiger Placebophase betrug der mittlere Blutdruck im Sitzen 171,4 $\pm$ 2,0/105,0 $\pm$ 0,8 mmHg und im Stehen 170,5 $\pm$ 2,1/107,6 $\pm$ 0,8 mmHg. Nach 2wöchiger Therapie fiel der Blutdruck im Sitzen auf 147,0 $\pm$ 1,9/89,7 $\pm$ 0,9 mmHg, im Stehen auf 147,3 $\pm$ 2,0/92,4 $\pm$ 0,8 mmHg ($p < 0,001$ für alle Werte) ab.

Nach 6wöchiger Therapie betrugen die Blutdruckwerte im Sitzen 142,7 $\pm$ 1,7/85,4 $\pm$ 0,9 mmHg und im Stehen 143,3 $\pm$ 1,8/88,5 $\pm$ 0,8 mmHg ($p < 0,001$ im Vergleich zum Ende der Placeboperiode). Die Druckwerte waren nach 10wöchiger Behandlung im Sitzen auf 142,7 $\pm$ 1,5/84,6 $\pm$ 0,9 mmHg sowie im Stehen auf 142,4 $\pm$ 1,6/86,3 $\pm$ 0,7 mmHg abgefallen ($p < 0,001$ im Vergleich zur Placeboperiode). Die Blutdrucksenkung nach 10 Wochen war gegenüber dem Zeitpunkt 2 Wochen deutlich ($p < 0,01$) stärker ausgeprägt.

Die Herzfrequenz sank im Sitzen von 79,1 $\pm$ 1,0 Schl./min

Tabelle 1: Gründe für Studienabbruch

84 Patienten begannen die Studie

4 x Non-Compliance der Patienten

1 x Stationäre Einweisung

5 x Nebenwirkungen:

1 x allergisches Exanthem

4 x Kopfschmerzen in Verbindung mit Übelkeit und Erbrechen

---

74 Patienten beendeten die Studie

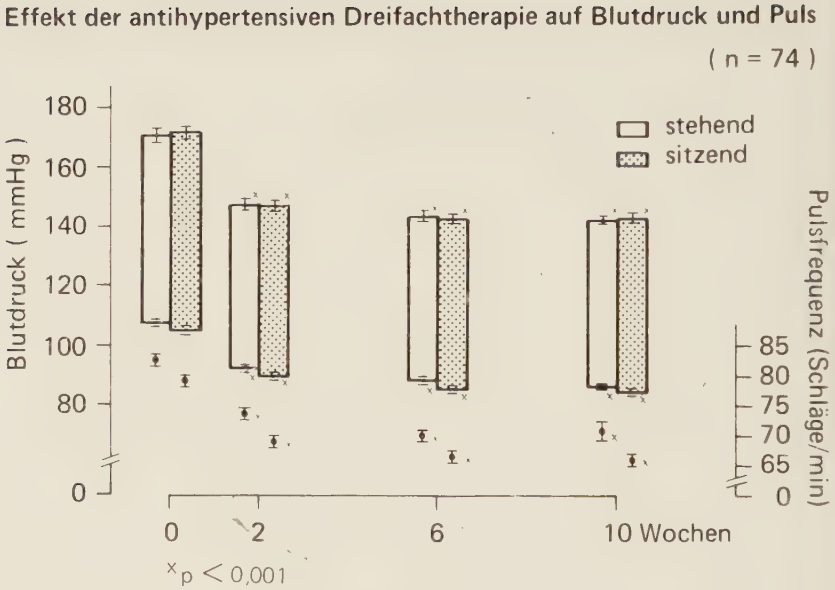

Abb. 1: Blutdruck und Pulsfrequenz im Stehen und Sitzen vor sowie 2, 6 und 10 Wochen unter der antihypertensiven Dreifachtherapie bei 74 Patienten mit essentieller Hypertonie.

		vor Therapie	nach Therapie		
			2 Wo.	6 Wo.	10 Wo.
HF im Sitzen (Schläge/min)	Anzahl	74	74	74	74
	Mittelwert	79,1	68,9	66,7	65,8
	SEM	1,0	0,9	0,9	1,1
	Signifikanz		+	+	+
RR syst. im Sitzen (mmHg)	Anzahl	74	74	74	74
	Mittelwert	171,4	147,0	142,7	142,7
	SEM	2,0	1,9	1,7	1,5
	Signifikanz		+	+	+
RR diast. im Sitzen (mmHg)	Anzahl	74	74	74	74
	Mittelwert	105,0	89,7	85,4	84,6
	SEM	0,8	0,9	0,9	0,9
	Signifikanz		+	+	+
Gewicht (kg)	Anzahl	74	74	74	74
	Mittelwert	80,8	80,2	80,3	80,1
	SEM	1,4	1,4	1,4	1,4
	Signifikanz		+	+	+

Tabelle 2: Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck im Sitzen sowie Körpergewicht vor und nach 2-, 6- bzw. 10wöchiger Therapie mit tägl. 120 mg Propranolol, 5 mg Bendroflumethiazid und 50 mg Hydralazin ($^{+}$ entspricht einer Signifikanz von $p < 0,001$).

		vor Therapie	nach Therapie		
			2 Wo.	6 Wo.	10 Wo.
HF im Stehen	Anzahl	74	74	74	74
(Schläge/min)	Mittelwert	82,5	73,5	70,3	70,7
	SEM	1,2	0,9	0,9	1,6
	Signifikanz		+	+	+
RR syst. im Stehen	Anzahl	74	74	74	74
	Mittelwert	170,5	147,3	143,3	142,4
(mmHg)	SEM	2,1	2,0	1,8	1,6
	Signifikanz		+	+	+
RR diast. im Stehen	Anzahl	74	74	74	74
	Mittelwert	107,6	92,4	88,5	86,3
(mmHg)	SEM	0,8	0,8	0,8	0,7
	Signifikanz		+	+	+

Tabelle 3: Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck im Stehen vor und nach 2-, 6- bzw. 10wöchiger Therapie mit tägl. 120 mg Propranolol, 5 mg Bendroflumethiazid und 50 mg Hydralazin ($^{+}$ entspricht einer Signifikanz von $p < 0,001$).

am Ende der Placebophase auf 68,9 ± 0,9 Schl./min nach 2wöchiger Therapie bzw. im Stehen von 82,5 ± 1,2 Schl./min auf 73,5 ± 0,9 Schl./min.

Nach 6 Wochen Therapie lag die mittlere Herzfrequenz im Sitzen bei 66,7 ± 0,9 und im Stehen bei 70,3 ± 0,9 Schl./min. Nach 10wöchiger Therapie war die Herzfrequenz im Sitzen auf 65,8 ± 1,1 bzw. im Stehen auf 70,7 ± 1,6 Schl./min abgefallen ($p < 0,001$) für alle Therapiewerte im Vergleich zum Ende der Placeboperiode).

4.2. Körpergewicht

Das Körpergewicht nahm von 80,8 ± 1,4 kg am Ende der Placebophase auf 80,2 ± 1,4 kg nach 2wöchiger Therapie ab und betrug 80,3 ± 1,4 kg nach 6wöchiger bzw. 80,1 ± 1,4 kg nach 10wöchiger Behandlung (s. Tabelle 2, $p < 0,001$ für alle Therapiewerte gegenüber dem Ende der Placeboperiode).

4.3. Lipidstoffwechsel

Nur für 59 Patienten gelangten die Serumtriglycerid- und Serumcholesterinwerte zur Auswertung, da bei 8 Patienten retrospektiv eine primäre Hyperlipidämie (Triglyceridwerte > 350 mg%) vorlag, die eine Berechnung der LDL-Fraktion nicht erlaubt. Bei weiteren 7 Patienten fehlten ausreichende Serummengen bei zumindest einem der Abnahmezeitpunkte. Die Absolutwerte der Lipide der verbleibenden 59 Patienten und ihre Veränderungen sind in Tab. 4 sowie in den Abbildungen 2 und 3 wiedergegeben.

Bei den Lipiden ergaben sich nach 2wöchiger Therapiedauer signifikante Veränderungen. Die Triglyceridserumspiegel stiegen im Mittel von 166,0 ± 9,5 mg% vor der Therapie auf 209,4 ± 17,7 mg% an ($p < 0,01$). Das Serumcholesterin stieg von 223,7 ± 5,5 mg% auf 236,4 ± 5,5 mg% ebenfalls signifikant ($p < 0,01$) an.

		vor Therapie	nach Therapie 2 Wo.	nach Therapie 10 Wo.
Cholesterin (mg%)	Anzahl	59	59	59
	Mittelwert	223,7	236,4	226,9
	SEM	5,5	5,5	5,9
	Signifikanz		+	--
Triglyceride (mg%)	Anzahl	59	59	59
	Mittelwert	166,0	209,4	180,0
	SEM	9,5	17,7	11,0
	Signifikanz		+	--
HDL-Chol. (mg%)	Anzahl	59	59	59
	Mittelwert	48,9	51,7	46,8
	SEM	1,7	2,3	1,5
	Signifikanz		--	--
LDL-Chol. (mg%)	Anzahl	59	57	59
	Mittelwert	142,5	146,8	144,1
	SEM	4,9	5,5	5,3
	Signifikanz		--	--

Tabelle 4: Cholesterin, Triglyceride, HDL-Cholesterin und LDL-Cholesterin im Plasma vor und nach 2- bzw. 10wöchiger Therapie mit täglich 120 mg Propranolol, 5 mg Bendroflumethiazid und 50 mg Hydralazin ($^{+}$ entspricht einer Signifikanz von $p < 0,01$).

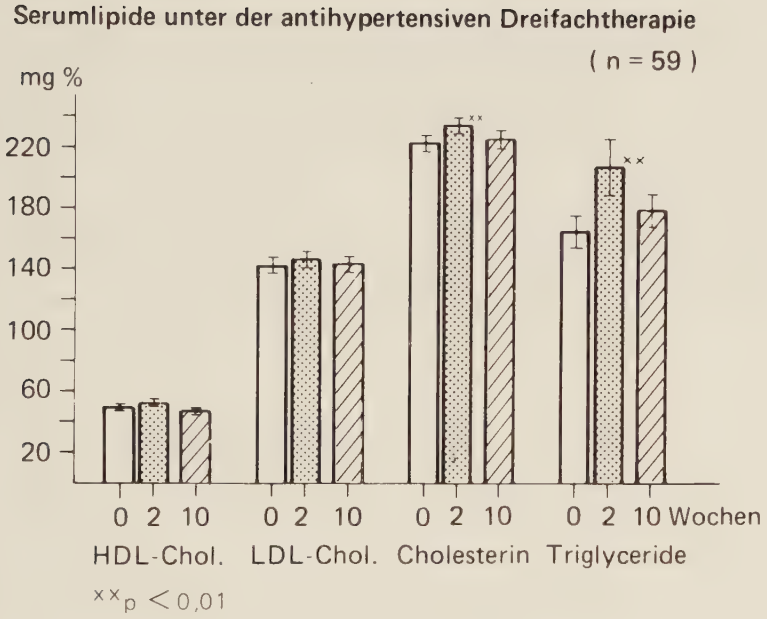

Abb. 2: Mittelwerte (± SEM) der Serumlipide am Ende der Placebophase sowie 2 und 10 Wochen unter der antihypertensiven Dreifachtherapie bei 59 Patienten mit essentieller Hypertonie.

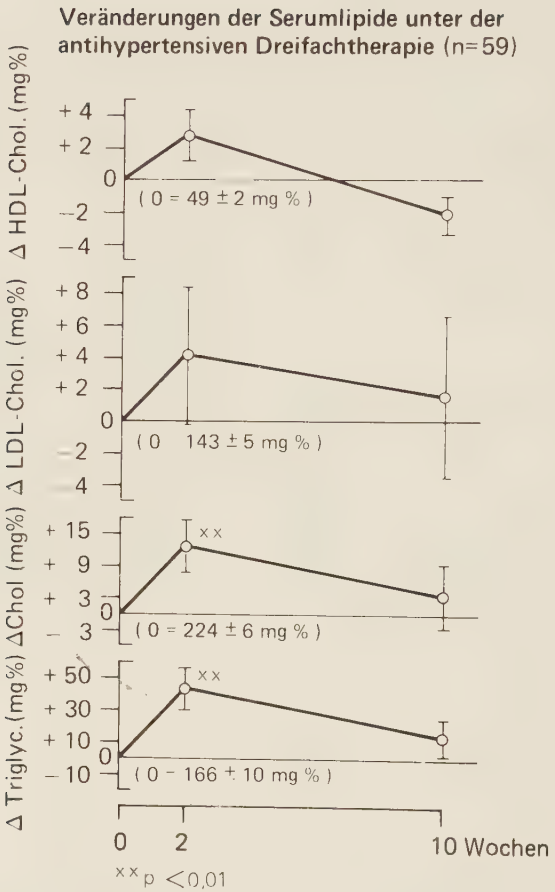

Abb. 3: Veränderungen (± SEM) der Serumlipide nach 2 und 10Wochen unter der antihypertensiven Dreifachtherapie bei 59 Patienten mit essentieller Hypertonie.
0 = mittlerer Wert (± SEM) vor Therapie.

Nach 10wöchiger Therapie lag der mittlere Serumtriglyceridspiegel bei 180,0 ± 11,0 mg% und das Serumcholesterin bei 226,9 ± 5,9 mg%. Die Werte nach 10wöchiger Therapie unterschieden sich nicht mehr signifikant von den Werten am Ende der Placebophase.

Das HDL-Cholesterin lag im Mittel bei 48,9 ± 1,7 mg% am Ende der Placebophase, nach 2 Wochen unter Therapie bei 51,7 ± 2,3 mg% sowie nach 10wöchiger Behandlung bei 46,8 ± 1,5 mg%. Die mittleren LDL-Cholesterinwerte lagen vor der Therapie bei 142,5 ± 4,9 mg%, nach 2 Wochen bei 146,8 ± 5,5 mg% und nach 10wöchiger Therapie bei 144,1 ± 5,3 mg%. Beim LDL-Cholesterin konnten nach 2wöchiger Behandlungsdauer nur 57 Werte dieses Parameters angegeben werden, da die Triglyceride von 2 Patienten über 350 mg% angestiegen waren.

4.4. Kohlenhydratstoffwechsel

Die mittleren Werte der Nüchternblutzuckerspiegel und des HbA_I sind in der Tabelle 5 wiedergegeben, ihre Veränderungen in der Abbildung 4. Nur für 50 Patienten konnten alle Nüchternblutzuckerwerte und HbA_I-Werte ausgewertet werden. Bei 5 Patienten lagen die initialen Nüchternblutzuckerwerte über 130 mg%, so daß sie als Patienten mit manifestem Diabetes mellitus eingestuft werden mußten. Bei 19 Patienten fehlten ein oder mehrere Werte des HbA_I. Die Nüchternblutzuckerwerte stiegen im Mittel signifikant ($p < 0,01$) von 104,1 ± 2,2 mg% vor Therapie auf 119,6 ± 2,3 mg% nach 2wöchiger Therapie an und fielen nach 10wöchiger Behandlung wieder auf 109,0 ± 2,0 mg% ab. Der 10 Wochen-Wert war gegenüber dem Ausgangswert jedoch noch signifikant ($p < 0,05$) erhöht. Der mittlere HbA_I-Wert stieg von 8,5 ± 0,3 % vor Behandlung auf 9,1 ± 0,3 % nach 2wöchiger Therapie an; dieser Anstieg war jedoch nicht statistisch zu sichern. Nach 10wöchiger Therapiedauer fiel der mittlere HbA_I-Wert auf 7,8 ± 0,2 % und

		vor Therapie	nach Therapie 2 Wo.	nach Therapie 10 Wo.
BZ-Nüchtern (mg%)	Anzahl	50	50	50
	Mittelwert	104,1	119,6	109,0
	SEM	2,2	2,3	2,0
	Signifikanz		++	+
HbA_I (%)	Anzahl	50	50	50
	Mittelwert	8,5	9,1	7,8
	SEM	0,3	0,3	0,2
	Signifikanz		--	+
Harnsäure (mg%)	Anzahl	65	65	65
	Mittelwert	6,4	6,5	6,3
	SEM	0,2	0,2	0,2
	Signifikanz		--	--
Kalium (mmol/1)	Anzahl	65	65	65
	Mittelwert	4,17	4,11	3,99
	SEM	0,06	0,05	0,06
	Signifikanz		--	++

Tabelle 5: Nüchternblutzucker, HbA_I, Harnsäure und Kalium im Plasma vor und nach 2- bzw. 10wöchiger Therapie mit 120 mg Propranolol, 5 mg Bendroflumethiazid und 50 mg Hydralazin ($^+$ entspricht einer Signifikanz von $p < 0,05$, $^{++}$ einer Signifikanz von $p < 0,01$).

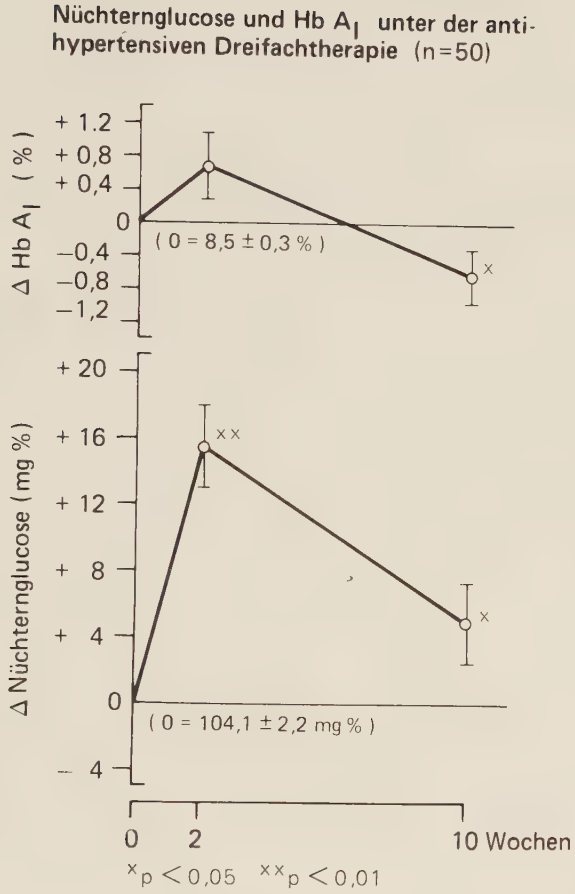

Abb. 4: Veränderungen (± SEM) der Nüchternglucose und des HbA_1 nach 2 und 10 Wochen unter der antihypertensiven Dreifachtherapie bei 50 Patienten mit essentieller Hypertonie.
0 = mittlerer Wert (± SEM) am Ende der Placebophase.

lag schwach signifikant ($p < 0,05$) unter dem Vergleichswert am Ende der Placeboperiode.

4.5. Harnsäure und Serumkalium

Nur bei 65 Patienten kamen die Harnsäure- und Kaliumwerte zur Auswertung, da bei 9 Patienten die Serumproben nicht vollständig waren. Die Werte der Harnsäure und des Serumkaliums werden in Tabelle 5 dargestellt.

Die mittleren Harnsäurewerte lagen vor der Therapie bei 6,4 $\pm$ 0,2 mg%, nach 2 Wochen bei 6,5 $\pm$ 0,2 mg% und nach 10wöchiger Therapie bei 6,3 $\pm$ 0,2 mg%. Das Serumkalium fiel von 4,17 $\pm$ 0,06 mmol/l vor Therapie auf 4,11 $\pm$ 0,05 mmol/l nach 2wöchiger Behandlung und auf 3,99 $\pm$ 0,06 mmol/l nach 10wöchiger Therapie ab. Der Wert nach 10wöchiger Therapie war gegenüber dem Wert am Ende der Placebophase signifikant ($p < 0,01$) gesenkt.

4.6. Verträglichkeit

Während der Behandlung wurden von den Patienten im Vergleich zum Ende der Placeboperiode folgende Beschwerden angegeben (siehe Tabelle 6). Die zum Abbruch der Studie führenden Beschwerden werden hierbei nicht berücksichtigt.

Tabelle 6: Subjektive Beschwerden bei 74 Patienten, die die Studie beendeten.

3 x Kopfschmerzen
2 x Müdigkeit
1 x Gastrointestinale Beschwerden
1 x Schwindel
1 x Mundtrockenheit
1 x kalte Extremitäten
1 x Potenzstörungen
1 x profuse Schweißausbrüche

5. DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurden metabolische Wirkungen und blutdrucksenkender Effekt einer fixen Betarezeptoren-blocker-Diuretikum-Vasodilatator-Kombination, bestehend aus 60 mg Propranolol, 2,5 mg Bendroflumethiazid und 25 mg Hydralazin, die zweimal täglich verabreicht wurde, an 84 Patienten mit essentieller Hypertonie Schweregrad I bis II WHO während einer Therapiedauer von 10 Wochen untersucht.

Insgesamt gelangten 74 Patienten zur Auswertung; 10 Patienten mußten aus der Studie herausgenommen werden (1 x stat. Einweisung, 4 x Non-Compliance, 1 x allerg. Exanthem, 4 x Kopfschmerzen mit Übelkeit und Erbrechen).

5.1. Blutdruck, Puls und Gewicht

Der antihypertensive Effekt der Dreifachtherapie war von Beginn an (2 Wo.) hochsignifikant ($p < 0,001$). Er sank im Sitzen von 171,4/105,0 auf 147,0/89,7 mmHg. Mit der Dauer der Therapie nahm der blutdrucksenkende Effekt noch zu, da der 10 Wochen-Blutdruck (142,7/84,6 mmHg) signifikant ($p < 0,01$) unter dem 2 Wochenblutdruck lag.

In der angewendeten Dosierung sanken mit einer Ausnahme die diastolischen Blutdruckwerte aller Patienten unter 95 mmHg; 90 % aller diastolischen Blutdruckwerte lagen nach 10 Wochen sogar bei $\leqq$ 90 mmHg (siehe auch Abbildung 5 und 6).

Eine pathologische Orthostasereaktion konnte bei keinem Patienten beobachtet werden. Der mittlere diastolische Wert im Stehen vor Therapie lag um 2,6 mmHg über dem diastolischen Blutdruck im Sitzen und am Ende der 10wöchigen Therapie um 1,7 mmHg über dem korrespondierenden diastolischen Wert. Der antihypertensive Effekt der Dreifachkombination läßt sich durchaus mit den Beobachtungen anderer Autoren vergleichen. So wurde von T e u f e l

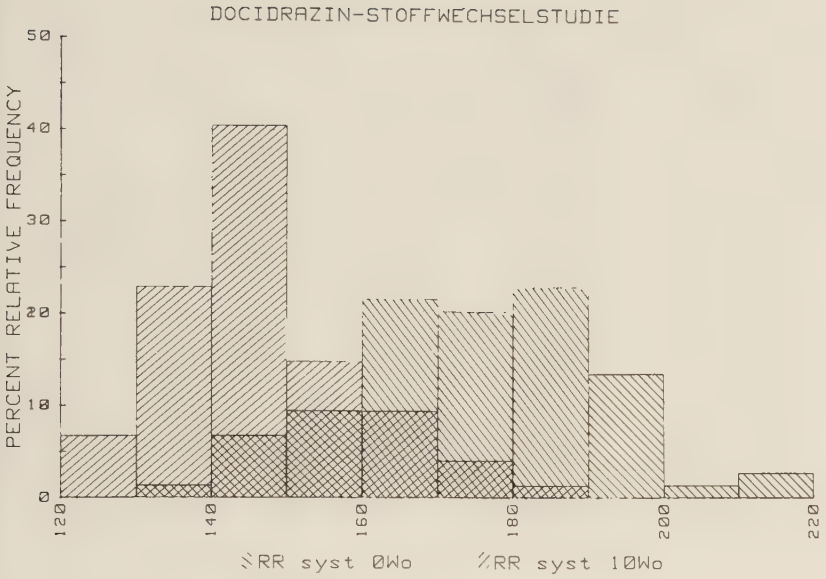

Abb. 5: Prozentuale Verteilung der systolischen Blutdruckwerte (im Sitzen) vor und nach der 10wöchigen antihypertensiven Dreifachtherapie bei den 74 Patienten, die die Studie beendeten.

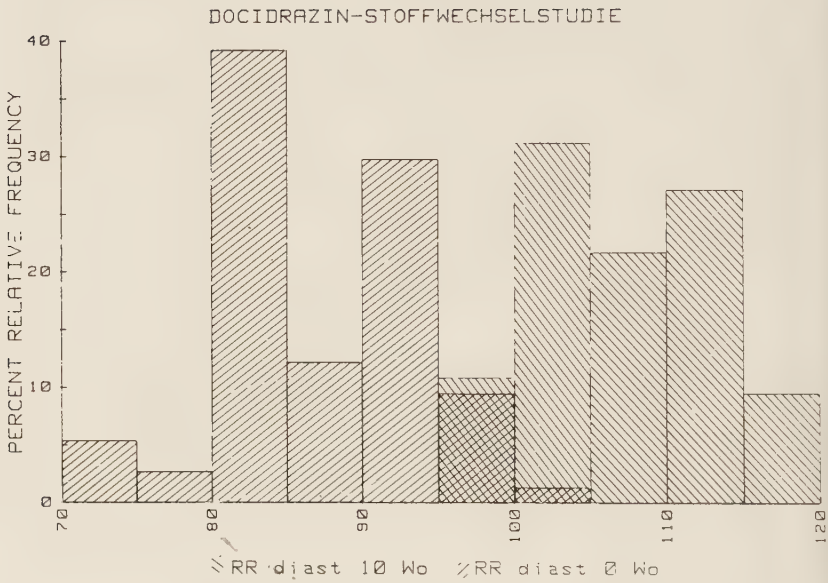

Abb. 6: Prozentuale Verteilung der diastolischen Blutdruckwerte (im Sitzen) vor und nach der 10wöchigen antihypertensiven Dreifachtherapie bei den 74 Patienten, die die Studie beendeten.

et al. (1984) in einer offenen Multicenter-Studie unter ambulanten Bedingungen an 411 Patienten mit neu entdeckter arterieller Hypertonie aller Schweregrade die blutdrucksenkende Wirkung einer Dreierkombination bestehend aus 20 mg Metipranolol, 2,5 mg Butizid und 25 mg Dihydralazin 1 bis 3 x tgl. über einen Zeitraum von 6 Wochen kontrolliert. Von den 411 Patienten kamen nur 363 Patienten zur Auswertung (Drop outs: 22 x Nebenwirkungen, 26 x andere Gründe). Der Abfall der mittleren Blutdruckwerte im Sitzen bei angegebenen Ausgangswerten von ca. 180/105 mmHg betrug 28/16 mmHg im Vergleich zu der in der vorliegenden Studie gefundenen Reduktion um 28,7/19,6 mmHg nach 6wöchiger bzw. um 28,7/20,8 mmHg nach 10wöchiger Therapie.

M ü l l e r - B ü h l und D i e h m (1984) beobachteten unter der Verabreichung einer fixen Kombination bestehend aus 100 mg Metoprolol, 12,5 mg Hydrochlorothiazid und 25 mg Hydralazin 1 bis 2 x tgl. 50 ambulante Patienten mit Hypertonie in einer offenen klinischen Studie über einen Zeitraum von 24 Wochen. Bei einem Ausgangsblutdruck von ca. 190/105 mmHg sank der Blutdruck im Stehen um 39,4/10,2 mmHg ab.

R u s s m a n n und H a a s e (1984) berichteten von insgesamt 4075 Patienten mit essentieller Hypertonie, die im Rahmen einer Multicenter-Studie in 119 Kliniken und 829 Praxen eine Kombination, bestehend aus 80 mg Oxprenolol, 25 mg Hydralazin und 10 mg Chlorthalidon 1 bis 3 x tgl. über einen Behandlungszeitraum von 4 Wochen erhielten. Bei einem Ausgangsblutdruck von 183/107 mmHg beobachteten die Autoren einen Abfall des Blutdrucks um 33/19 mmHg.

Auch die 1972 von Z a c e s t et al. beschriebene Untersuchung unterstrich, daß der Zusatz von Betarezeptorenblockern und Hydralazin zu einer vorbestehenden Diuretikatherapie einen ausgezeichneten additiven blutdrucksenkenden Effekt nach sich zieht. Die Untersuchung von

Z a c e s t et al. (1972) läßt sich allerdings wegen ihrer anderen Zielsetzung nicht mit der hier vorgelegten Untersuchung vergleichen, zumal da die Ausgangsblutdruckwerte unter einer laufenden Diuretikatherapie erhoben wurden.

Die Pulsfrequenz sank im Sitzen um 13,3 ($p < 0,001$) und im Stehen um 12,8 ($p < 0,001$) Schläge/min ab; da unter Hydralazin (Z a c e s t et al. 1972) und auch unter Diuretika (Z a c e s t) eine Frequenzzunahme beobachtet wird, hat sich demnach bei der Beeinflussung der Pulsfrequenz die Betarezeptorenblockade mit 2 x 60 mg Propranolol pro die durchgesetzt.

In der von T e u f e l et al. (1984) dargestellten Studie sank die Pulsfrequenz unter 20 - 60 mg Metipranolol (mittlere Tagesdosis 27 mg) signifikant um 7 Schläge ab.

M ü l l e r - B ü h l und D i e h m (1984) verwendeten 100 - 200 mg Metoprolol (im Mittel 120 mg) pro die innerhalb ihrer Dreierkombination (s.o.) und fanden keine signifikanten Pulsfrequenzveränderungen.

In der Studie von R u s s m a n n und H a a s e (1984) wurden bedauerlicherweise keine Pulsfrequenzwerte übermittelt.

Trotz der eindeutigen und hochsignifikanten Pulsfrequenzabnahme wurde eine Bradykardie unter 50/min in der vorliegenden Studie bei keinem Patienten beobachtet.

Das Körpergewicht nahm in der vorgelegten Studie um 0,7 kg gering, aber hochsignifikant ($p < 0,001$) ab. Unter Betarezeptorenblockade (E p s t e i n et al. 1966) aber auch unter Vasodilatantientherapie (K o c h - W e s e r , 1974) werden Anstiege des Körpergewichtes beobachtet, die auf eine Natrium- und Volumenretention zurückgeführt werden. Die hier gewählte Diuretikadosis von 5 mg Bendroflumethiazid scheint diesem Effekt ausreichend entgegenzuwirken.

T e u f e l et al. (1984) beschrieben unter einer Gabe von 2,5 bis 7,5 mg Butizid (im Mittel 3,35 mg) eine vergleichbare Gewichtsreduktion innerhalb von 6 Wochen um 0,5 kg, während M ü l l e r - B ü h l und D i e h m (1984) bei einer gewählten Diuretikadosis von 12,5 - 37,5 mg Hydrochlorothiazid (mittlere Tagesdosis 15,0 mg) eine Gewichtsabnahme von 0,7 kg innerhalb von 24 Wochen registrierten.

5.2. Stoffwechselnebenwirkungen

Zentrales Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die Stoffwechselnebenwirkungen der Dreifachkombination im Verlauf der Therapie zu beobachten.

5.2.1. Lipidstoffwechsel

Unter der antihypertensiven Dreifachtherapie wurde nach 2 Wochen ein signifikanter ($p < 0^{,}01$) Anstieg des Serumcholesterin- wie auch des Triglyceridspiegels beobachtet. Hierbei handelte es sich jedoch nur um einen vorübergehenden Effekt, da beide Parameter nach der 10. Behandlungswoche wieder in den Bereich der Ausgangswerte abgefallen waren. Die HDL-Cholesterin- und LDL-Cholesterinspiegel veränderten sich parallel zu den Cholesterin- und Triglyceridspiegeln; der Anstieg nach 2 Wochen war jedoch nicht statistisch zu sichern. Bislang liegen vergleichbare Studien mit ähnlichen Dreifachkombinationen an stoffwechselgesunden Patienten mit essentieller Hypertonie nicht vor.

M i c h e l und W e n d t (1983) untersuchten zwar auch den Einfluß der antihypertensiv wirksamen Kombination von 80 mg Oxprenolol, 25 mg Hydralazin und 10 mg Chlorthalidon 1 - 4 x tgl. über 6 Wochen auf den Lipidstoffwechsel, jedoch handelte es sich bei den 71 Patienten mit Hypertonie ausschließlich um Patienten mit stabilem Diabetes mellitus vom Erwachsenentyp. In dieser

Studie stieg der Cholesterinspiegel im Mittel von 255 mg% auf 260 mg% an, während der Triglyceridspiegel im Mittel von 180,0 mg% auf 168 mg% abfiel. Diese Veränderungen waren statistisch nicht signifikant. Aussagen über Veränderungen der HDL- und LDL-Cholesterinfraktionen wurden in dieser Studie nicht gemacht.

T e u f e l et al. (1984) konnten in ihrer Multicenter-Studie mit der Dreierkombination von 20 mg Metipranolol, 2,5 mg Butizid und 25 mg Dihydralazin 1 - 3 x tgl. nach 6wöchiger Therapie keine signifikanten Veränderungen der mittleren Cholesterin- und Triglyceridwerte gegenüber den Ausgangswerten feststellen. In dem untersuchten Patientengut befanden sich jedoch Hypertoniker mit Hyperlipidämie (35,5 %), mit Hyperurikämie und Gicht (23,6 %) sowie mit Diabetes mellitus (11,9 %). Auch in dieser Untersuchung wurden keine Angaben über HDL- und LDL-Cholesterin gemacht.

Kurzzeitige Veränderungen etwa nach 2wöchiger Therapie wurden bislang noch in keiner Studie beschrieben.

Unter Monotherapie mit Betarezeptorenblockern (s.u.) wie auch mit Diuretika (s.u.) sind in zahlreichen Studien Lipidstoffwechselstörungen beobachtet worden. Untersuchungen, in denen der Vasodilatator Hydralazin bzw. Dihydralazin bei Patienten mit essentieller Hypertonie als Monotherapie eingesetzt worden wäre, liegen bislang kaum vor. Lediglich P e r r y und M i l l s konnten 1962 in einer Studie an 10 normotensiven Frauen mit Hypercholesterinämie unter ungewöhnlich hohen Dosen von 500 - 800 mg Hydralazin tgl. eine Senkung des Gesamtcholesterinspiegels im Mittel von 303 mg% auf 265 mg% nach 3wöchiger Therapie beobachten. Es wäre durchaus denkbar, daß sich die unter Therapie mit Betarezeptorenblockern bzw. Diuretika induzierten ungünstigen Lipidstoffwechselstörungen bei Kombination mit Hydralazin - analog den mit Prazosin gemachten Beobachtungen (L e r e n et al., 1981) - neutralisieren oder sogar verbessern.

Demnach ist es wahrscheinlich, daß die beobachteten vorübergehenden Lipidstoffwechselstörungen unter der Dreifachtherapie auf die Diuretika- und Betarezeptorenblockerbestandteile zurückzuführen sind.

5.2.1.1. Betarezeptorenblocker und Lipidstoffwechsel

Bei der Steuerung der Lipolyse wird zwischen einer katecholamininduzierten Lipolyse und einer katecholaminunabhängigen Lipolyse durch andere Hormone unterschieden (L o h m a n n , 1981). Da sich im menschlichen Fettgewebe sowohl Beta-1-Rezeptoren (überwiegend) als auch Beta-2-Rezeptoren befinden, führt die akute Blockade mit gemischten Betarezeptorenblockern zu einer stärkeren Hemmung der Lipolyse als eine akute Blockade mit beta-1-selektiven Betarezeptorenblockern. Bei der chronischen Therapie mit Betarezeptorenblockern kommt es bei eingeschränkter katecholaminabhängiger Lipolyse zu einer reaktiv und kompensatorisch gesteigerten katecholaminunabhängigen Lipolyse. Wie von K i n d e r m a n n et al. (1981) sowie L o h m a n n (1981) beschrieben, spielt bei der Regulation der katecholaminunabhängigen Lipolyse das somatotrope Hormon (STH) eine wichtige Rolle. F r a n z und L o h m a n n (1980) fanden unter gemischter Betarezeptorenblockade einen stärkeren Anstieg des STH als unter beta-1-selektiver Rezeptorenblockade.

T a n a k a et al. (1976) zeigten in ihren Untersuchungen, daß die gesteigerte katecholaminunabhängige Lipolyse den aktuellen Bedarf überschreiten kann. Die vermehrt gebildeten freien Fettsäuren werden in der Leber zu Triglyceriden resynthetisiert, so daß hiermit die erhöhten Plasma-Triglyceride unter chronischer Betarezeptorenblockade erklärt werden können. Der Abfall des HDL-Cholesterins ist durch eine unter Betarezeptorenblockade auftretende Hemmung der Lipoprotein-Lipase bzw. Hemmung der Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase (LCAT) und damit verbundener Änderung der Konversion innerhalb der Lipoprotein-Fraktion erklärbar (D a y et al. 1979,

T a n a k a et al. 1976, S c h a u e r et al. 1980).

In Tabelle 7 und 8 sind die Ergebnisse von Lipidveränderungen zahlreicher Kurz- und Langzeitstudien unter Betarezeptorenblockertherapie wiedergegeben. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß nicht selektive Betarezeptorenblocker ohne intrinsische Aktivität, wie z. B. Propranolol oder Sotalol zu einer stärkeren Erhöhung der Triglyceride führen als kardioselektive Betarezeptorenblokker oder Betarezeptorenblocker mit intrinsischer Aktivität. Das Gesamtcholesterin bleibt trotz der uneinheitlichen Effekte der drei verschiedenen Betarezeptorenblockergruppen im wesentlichen unbeeinflußt. Eine Ausnahme bildet hier die Sotalol-Studie von L e h t o n e n et al. (1979), in der eine signifikante ($p < 0,01$) Erhöhung des Gesamtcholesterins beschrieben wird. Das antiatherogene HDL-Cholesterin kann unter Betarezeptorentherapie absinken, wobei unter Pindolol sogar das HDL-Cholesterin anstieg. Zu einer hoch signifikanten ($p < 0,001$) Erhöhung des LDL-Cholesterins kam es lediglich unter Sotalol in der Studie von L e h t o n e n et al. (1979). Eine grundsätzliche Abhängigkeit der Lipidveränderungen von der Dauer der Betarezeptorenblockertherapie läßt sich aus den vorliegenden Arbeiten nicht ableiten.

5.2.1.2. Diuretika und Lipidstoffwechsel

Bereits Mitte der 70er Jahre wurden Veränderungen der Lipoproteine unter diuretischer Therapie beschrieben, insbesondere wurde eine Hypertriglyceridämie gefunden. Aber auch eine Vermehrung des LDL-Cholesterins ist möglich, während HDL-Cholesterin meist unbeeinflußt bleibt. Diese Veränderung kommt durch die Hemmung der Phosphodiesterase zustande, wodurch es zu einer gesteigerten Lipolyse kommt. Die dadurch vermehrt gebildeten freien Fettsäuren führen in der Leber zu einer gesteigerten Synthese der Triglyceride (L o h m a n n, 1983).

Lipidstoffwechsel unter Betarezeptorenblocker – Therapie
Ergebnisse von Kurzzeit – Studien

Autor (Jahr)	Betarezeptoren-blocker (Dosis mg)	Anzahl (Pat.)	Dauer (Wo.)	Veränderungen von Lipiden (mg%) Chol.	Triglyc.	LDL-Chol.	HDL-Chol.
Tanaka et al. 1976	Propranolol 60–120	10	8	–18	+11		
Shaw et al. 1978	Atenolol 100	17	4	+ 4	+74*		
	Pindolol 15–30	17	4	+12	+38*		
	Propranolol 160–240	17	4	+ 8	+44*		
	Metoprolol 100	17	4	+ 6	+39*		
Beinart et al. 1979	Metoprolol 200	12	12	+20	+ 0		
Day et al. 1979	Propranolol 120–480	16	12	– 4	+70		
	Atenolol 100–200	14	12	–12	+22		
Lehtonen 1979	Sotalol 160–640	12	12	+ 9	+33	+17*	–11*
Wright et al. 1979	Metoprolol 200	20	4	+ 3	+16		
	Propranolol 100	20	4	– 3	+23		
England et al. 1980	Metoprolol 100–200	34	12	– 2	+16*	– 3	– 7**
	Atenolol 100	34	12	– 2	+10	+ 7	– 5**
Leren et al. 1980	Propranolol 40–160	23	8	– 3	+43***	+ 1	– 7***
Schauer et al. 1980	Propranolol 120	25	6	– 5*	+18**		– 4***
Ballantyne et al. 1981	Oxprenolol 160	9	12	+21*	+22	+22*	+ 1
Leren et al. 1981	Pindolol 15	10	10	–12	–23	–12	+12
Sommers et al. 1981	Labetalol 300	80	3	–34***	+ 3		0
	Oxprenolol 120	80	3	–30***	+ 9		0
Day et al. 1982	Oxprenolol 160	53	12	– 1	+36**	– 6	– 6**
	Propranolol 160	53	12	–17	+69***	– 9	– 8**
	Metoprolol 200	53	12	– 3	+20*	– 6	– 6**
	Atenolol 100	53	12	+ 7	+33*	–14	– 3*
Lehtonen et al. 1982	Pindolol 20	20	12	– 3	+ 3		+ 2
Martignoni et al. 1982	Mepindolol 20–30	18	1	– 2	+21**	– 6	0
Pasotti et al. 1982	Metoprolol 100–200	16	12	+ 6	0	+ 6	0
	Pindolol 7,5–15	16	12	+ 1	+ 2	– 4	+11*
Rössner u. Weiner 1983	Atenolol 50	20	12	– 1	+14	– 3	– 1
	Metoprolol 200	20	12	+ 7	+79*	– 6	– 4*
Lehtonen 1984	Acebutolol 400	18	12	+ 7	+21	+ 6	– 3

*p <0,05 **p <0,01 ***p <0,001

Tab. 7: Literaturzusammenstellung über Lipidstoffwechselstörungen unter Betarezeptorenblocker-Therapie. Ergebnisse von Kurzzeit-Studien (Näheres s. Text).

Lipidstoffwechsel unter Betarezeptorenblocker – Therapie
Ergebnisse von Langzeit – Studien

Autor (Jahr)	Betarezeptoren-blocker (Dosis mg)	Anzahl (Pat.)	Dauer (Mon.)	Veränderungen von Lipiden (mg%) Chol.	Triglyc.	LDL-Chol.	HDL-Chol.
Day et al. 1979	Propranolol 120–480	16	6	+16	+80**		
	Atenolol 100–200	14	6	+ 4	+30*		
Lehtonen u. Viikari 1979	Sotalol 160–640	12	12	+34**	+66**	+44***	–15**
Ballantyne et al. 1981	Oxprenolol 160	9	4	+19	+17	+19	+ 1
Eliasson et al. 1981	Atenolol 100–200	15	8	+21	+44**	+ 7	0
Kristensen et al. 1981	Propranolol 160–480	7	54	+ 4	+43		+ 2
Frishman et al. 1982	Labetalol 300–1200	70	4	0	+ 1	+ 1	0
	Metoprolol 100–200	70	4	–14**	+18	– 9**	– 3
Kjeldsen et al. 1982	Oxprenolol 80–160	10	4,5	+ 3	+22	+ 6	– 5*
	Atenolol 50–100	9	4,5	– 4	+19*	+ 3	– 8*
Lehtonen et al. 1982	Pindolol 20	20	6	–11*	+ 2		+ 2
Miettinen et al. 1982	Pindolol 10	12	60	+16	+15		– 2
Karmakowski et al. 1983	Pindolol 5–15	13	4	+ 4	–26	+ 4	+ 5
Nakajima 1983	Carteolol 20	8	4	–26*			+ 4*
Schwarzkopff et al. 1984	Mepindolol 5–10	46	5,5	+ 7**	+34**	+ 5**	– 3
Schwarzkopff et al. 1984	Mepindolol 5–10	30	11	–11	+37	–16	– 3
Dujovne et al. 1984	Propranolol 40–360	17	6	+ 3	+48*	0	– 2
Lehtonen 1984	Acebutolol 400	18	6	–11	+ 4	– 9	– 4

*p < 0,05 **p < 0,01 ***p < 0,001

Tab. 8: Literaturzusammenstellung über Lipidstoffwechselstörungen unter Betarezeptorenblocker-Therapie. Ergebnisse von Langzeit-Studien (Näheres s. Text).

Aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Kurz- und Langzeitstudien (Tabelle 9 und 10) kann gesagt werden, daß alle Derivate der Thiazid-Diuretika sowie alle Thiazidanaloga Lipidstoffwechselstörungen machen (s.u.) mit Ausnahme des Indapamids (W e i d m a n n et al., 1981). Insgesamt gibt es jedoch Hinweise, daß die metabolischen Störungen bei chronischer Applikation deutlich geringer werden (Tabelle 10). So haben L a s s e r et al. (1984) bei einer Nachauswertung der MRFIT-Studie feststellen können, daß auch unter einer antihypertensiven Therapie mit Diuretika die Lipide dauerhaft absinken. Hierbei muß jedoch kritisch angemerkt werden, daß im Rahmen der MRFIT-Studie begleitend zur antihypertensiven Therapie intensive diätetische Maßnahmen empfohlen wurden. Es ist durchaus denkbar, daß die unter diätetischen Maßnahmen günstigen Lipidstoffwechselveränderungen die geringfügigen diuretikainduzierten Erhöhungen überspielt haben.

5.2.1.3. Lipidstoffwechselstörungen unter Betarezeptorenblocker-Diuretika-Kombinationen

Aufgrund der unter Monotherapie mit Betarezeptorenblokkern sowie auch mit Diuretika beschriebenen ungünstigen Lipidstoffwechselveränderungen könnte erwartet werden, daß sich bei Kombination beider Substanzen dieser Effekt noch verstärkt. Die wenigen kontrollierten Studien unter Verwendung von Betarezeptorenblocker-Diuretika-Kombinationen zeigen jedoch keine wesentlichen Veränderungen.

F a u p e l et al. (1979) konnten unter antihypertensiver Therapie mit tgl. 42 mg Metipranolol und 5,2 mg Butizid über eine 6monatige Behandlungsphase an 19 Patienten keine signifikanten Änderungen beobachten: Sowohl die Cholesterinwerte blieben im Mittel mit 200,5 mg% vor, 208 mg% nach 3monatiger und 200,1 mg% nach 6monatiger Therapie konstant als auch die Triglyceridwerte mit 99,4 mg% vor, 110 mg% nach 3monatiger und 96,8 mg% nach 6monatiger Therapie. HDL- und LDL-Cholesterinwerte wurden

Lipidstoffwechsel unter Diuretikatherapie
Ergebnisse von Kurzzeitstudien

Autor (Jahr)	Diuretikum (Dosis)	Anzahl (Patient.)	Dauer (Mon.)	Veränderungen von Lipiden (mg%) Chol.	Trigl.	LDL-Ch.	HDL-Ch.
Glück (1980)	Chortalidon 100	27	1,5	+9	+2	+19**	- 2
Grimm (1981)	HCT 100	39	1,5	+15**	+28***	+9	+3
	Chlorth. 100	39	1,5	+19***	+23***	+14**	+2
Weidmann (1981)	Indapamid 2,5	18	1,5	- 1	- 9	- 1	
Boehringer (1981)	HCT 50 plus Amilorid 5	7	2	+8	+8	+17	+1
VA-Studie (1982)	HCT ca.100 (50-200)	343	2,5	+9***	+34		
Välimäki (1983)	HCT 100	12	3	+20*	- 7	+17*	+4
	Piretanid 12	12	3	+25*	+45**	+14	- 1

*p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001

Tab. 9: Literaturzusammenstellung über Lipidstoffwechselstörungen unter Diuretikatherapie. Ergebnisse von Kurzzeit-Studien (Näheres s. Text).

Lipidstoffwechsel unter Diuretikatherapie
Ergebnisse von Langzeitstudien

Autor (Jahr)	Diuretikum (Dosis)	Anzahl (Pat)	Dauer in Mon.	Veränderungen von Lipiden (mg%) Chol.	Trigl.	LDL-Ch.	HDL-Ch.
Ames (1976/82)	Chlorth.20-100	39	12	+15**	+36**	+1	
	HCT 25-100	47	12	+12**	+39	- 1	
	Furosemid 40	14	12	+1	+22	- 10	
van Brummelen (1979)	HCT 100	10	9	+12*	+1		+2
Goldman (1980)	Chlorthalidon 50-100	1012	12	+10***	+15***	+13***	+1
MRC-Trial (1981)	Bendroflu. 5-15	256	36	+2**			
Berglund (1981)	Bendroflu. 5-15	49	72	- 10	+5		
VA-Studie (1982)	HCT ca. 100 (50-200)	170	12	- 3	- 3		
Middeke (1983)	HCT ca.70	32	12	+7	- 2	+10	+1
	(50-100)	20	24	+16	+48	+16	- 2

*p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001

Tab. 10: Literaturzusammenstellung über Lipidstoffwechselstörungen unter Diuretikatherapie. Ergebnisse von Langzeit-Studien (Näheres s. Text).

bei dieser Untersuchung nicht bestimmt. Dagegen konnten B a u e r et al. (1981) unter tgl. 100 mg Hydrochlorothiazid in Kombination mit durchschnittlich 200 mg Propranolol bei 11 Patienten über einen Behandlungszeitraum von 3 Monaten eine schwach signifikante ($p < 0,05$) Zunahme des mittleren Triglyceridspiegels von 80,9 mg% auf 134 mg% beobachten. Die mittleren Cholesterinwerte fielen von 167,9 mg% auf 152,9 mg% nicht signifikant ab. Ebenso war die Abnahme des LDL-Cholesterins von 117,5 mg% auf 100,7 mg% sowie des HDL-Cholesterins von 36,9 mg% auf 30,0 mg% statistisch nicht zu sichern. Dieselben Autoren konnten unter der Kombination von 500 mg Ticrynafen, einem Nichtthiazid-Diuretikum, mit durchschnittlich 222 mg Propranolol über 3 Monate bei 11 Patienten im Prinzip ähnliche Veränderungen beobachten (leichte Zunahme von Triglyceriden sowie Abnahme von LDL- und HDL-Cholesterin), wobei sich diese jedoch nicht statistisch sichern ließen.

S c h r e y et al. (1984) untersuchten den Lipidstoffwechsel bei 15 Patienten mit essentieller Hypertonie unter einer Therapie mit tgl. 200 mg Bupranolol, 20 mg Bemetizid und 40 mg Triamteren nach 4 und 12 Wochen. Die Autoren fanden nach 4 Wochen einen schwach signifikanten ($p < 0,05$) Abfall der Triglyceride und nach 12 Wochen einen signifikanten ($p < 0,001$) Abfall des LDL-Cholesterins (von 155 mg% auf 133 mg%), während sich die Gesamtcholesterin- und HDL-Cholesterinwerte nicht signifikant änderten.

5.2.2. Kohlenhydratstoffwechsel

Unter der antihypertensiven Dreifachtherapie wurde nach 2 Wochen ein signifikanter ($p < 0,01$) Anstieg der Nüchternblutzuckerspiegel im Mittel von 104,1 mg% auf 119,6 mg% beobachtet. Dieser Effekt war jedoch nicht anhaltend; nach der 10. Behandlungswoche lag der mittlere Nüchternblutzuckerspiegel wieder bei 109,0 mg% und unterschied

sich nur noch schwach signifikant ($p < 0,05$) vom Ausgangswert.

Parallel zu den mittleren Nüchternblutzuckerwerten verhielten sich die Veränderungen der mittleren HbA_I-Werte. Nach 2wöchiger Therapie stieg der mittlere HbA_I-Wert von 8,5 % auf 9,1 % nicht signifikant an und fiel nach 10 Wochen auf 7,8 % ab. Der 10 Wochenwert lag statistisch signifikant ($p < 0,05$) unter dem Ausgangswert am Ende der Placebophase. Demnach kann davon ausgegangen werden, daß es langfristig zu keiner wesentlichen Kohlenhydratstoffwechselstörung gekommen ist.

Durch Bestimmung des glykosylierten HbA_I wird die Langzeit-Kohlenhydratstoffwechsellage erheblich besser widergespiegelt als durch Nüchternblutzuckerbestimmungen, die nur Momentaufnahmen liefern können (S c h e r n t h a n e r , 1982; B e r g e r et al. 1980).

Unter Verabreichung von 80 mg Oxprenolol, 25 mg Hydralazin und 10 mg Chlorthalidon 1 - 4 x tgl. über 6 Wochen konnten dagegen M i c h e l und W e n d t (1983) an 71 Hypertonikern mit stabilem Diabetes mellitus vom Typ II einen geringen Abfall der Nüchternblutzuckerwerte im Mittel von 146 mg% auf 141 mg% feststellen. Dieser Abfall war jedoch statistisch nicht zu sichern. Bei einem Teilkollektiv von 20 Patienten, das zur ausreichenden Blutzuckersenkung 3 - 4 x tgl. die obengenannte antihypertensive Dreierkombination erhielt, konnten die Autoren nach 6wöchiger Behandlung sogar einen Abfall der Nüchternblutzuckerwerte im Mittel von 165 mg% auf 150,5 mg% beobachten ($p < 0,01$).

Nach 2 Wochen Therapie, dem Zeitpunkt, zu dem in der vorliegenden Studie die größten Veränderungen nachweisbar waren, konnte noch keine Veränderung des mittleren Nüchternblutzuckerspiegels beobachtet werden.

Die durch M i c h e l und W e n d t (1983) unter Praxisbedingungen angewendete Kombinationstherapie führte bei den Diabetikern mit Hypertonie somit zu keiner

Verschlechterung des Kohlenhydratstoffwechsels.

T e u f e l et al. (1984) konnten in einer Multicenter-Studie unter antihypertensiver Dreifachkombination mit 20 mg Metipranolol, 2,5 mg Butizid und 25 mg Dihydralazin, die 1 - 3 x tgl. verabreicht wurde, bei insgesamt 373 Hypertonikern nach 6wöchiger Behandlung keine signifikanten Veränderungen der mittleren Nüchternblutzuckerwerte von 95,4 mg% gegenüber den Ausgangswerten von 97,2 mg% feststellen, obwohl sich in dem untersuchten Patientengut ebenfalls Hypertoniker mit Kohlenhydratstoffwechselstörungen befanden.

M ü l l e r - B ü h l und D i e h m (1984) untersuchten den Kohlenhydratstoffwechsel bei 42 ambulanten, nicht diabetischen Patienten mit essentieller Hypertonie, die 24 Wochen die Dreifachkombination aus 100 mg Metoprolol, 12,5 mg Hydrochlorothiazid und 25 mg Hydralazin 1 - 2 x tgl. erhielten. Nach 12wöchiger Therapie war der mittlere Nüchternblutzucker von 121,2 mg% auf 129,6 mg% angestiegen und nach 24 Wochen wieder auf 127 mg% abgefallen. Weder der Anstieg noch der Abfall waren statistisch zu sichern.

Studien unter Kombinatinstherapie, in denen HbA_I-Werte berücksichtigt worden wären, wurden bislang nicht publiziert.

5.2.2.1. Kohlenhydratstoffwechselstörungen unter Beta-rezeptorenblocker-Monotherapie

Unter Beta-Rezeptoren-Blockade kann es zu Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels kommen. Da die Insulinsekretion über Beta-2-Rezeptoren mitgesteuert wird, kann eine gemischte Beta-Rezeptoren-Blockade zu einer Verschlechterung der Insulinsekretion führen. Die Glycogenolyse wird ebenfalls über Beta-2-Rezeptoren beeinflußt, so daß es unter gemischter Beta-Rezeptoren-Blockade zu einer Abnahme der Glycogenolyse kommen kann.

Diese beiden Veränderungen können sich nahezu aufheben, so daß wesentliche Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels bei stoffwechselgesunden Hypertonikern nicht beobachtet werden.

S h a w et al. (1978) untersuchten den Einfluß der Betarezeptorenblocker Propranolol, Pindolol, Atenolol und Metoprolol, die 17 Patienten mit essentieller Hypertonie über jeweils 4 Wochen erhielten. Sie fanden unter keinem Betarezeptorenblocker signifikante Veränderungen des Nüchternblutzuckerspiegels, wenn auch eine Tendenz zur Abnahme beschrieben wird.

E l i a s s o n et al. (1981) untersuchten den Einfluß von Atenolol auf den Kohlenhydratstoffwechsel an 15 Patienten über 8 Monate und fanden lediglich einen insignifikanten Anstieg.

Die Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels unter Beta-Rezeptoren-Blockade kann jedoch dann von klinischer Bedeutung sein, wenn Personen behandelt werden, die eine besondere Abhängigkeit von Insulinsekretion oder Glycogenolyse aufweisen.

So wurden bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II, die mit oralen Antidiabetika behandelt wurden, sowohl unter Propranolol wie auch unter Metoprolol ein signifikanter Anstieg ($p < 0,01$) der Blutzuckerwerte beschrieben (W r i g h t , 1979). Bei diesen Patienten ist die Stimulierbarkeit der Insulinsekretion durch die oralen Antidiabetika für die Behandlung des Diabetes und die Senkung der Blutzuckerwerte von entscheidender Bedeutung. Eine Hemmung der Freisetzbarkeit von Insulin muß bei diesen Patienten zu Anstiegen der Blutzuckerwerte führen.

Aber bei dieser Patientengruppe kann zudem auch eine vermehrte (alpharezeptoren-vermittelte?) Glucosefreisetzung aus der Leber zur Erhöhung der Nüchternblutzuckerwerte unter Beta-Rezeptoren-Blockade beitragen (W r i g h t , 1979).

Der Beeinflussung der Glycogenolyse durch Beta-Rezeptoren-Blockade kommt unter dynamischer (körperlicher) Belastung eine besondere Bedeutung zu. So fanden F r a n z et al. (1979), daß der Blutzucker unter ergometrischer Belastung (30 Minuten im Steady-state mit einer Herzfrequenz von 130/min und unter maximaler Leistung) bei 9 Hypertonikern, die tgl. 15 mg Pindolol über 8 Wochen erhalten hatten - im Gegensatz zur Behandlung mit tgl. 200 mg Metoprolol - hochsignifikant ($p < 0,01$) absank, ohne daß sich die Blutzuckerwerte vor Belastung unterschieden.

Vergleichbare Befunde wurden auch von L a g e r et al. (1979), W a h r e n et al. (1978) sowie H o l m et al. (1981) beschrieben, sind aber im Prinzip schon seit 1967 bekannt (B e w s h e r) . Einheitlich war in allen Berichten, daß Hypoglykämien unter körperlicher Belastung nur unter Verwendung von nicht selektiven Betarezeptorenblockern beobachtet wurden, nicht hingegen unter selektiven Betarezeptorenblockern.

5.2.2.2. Wirkungen von Diuretika auf den Kohlenhydratstoffwechsel

Seit langer Zeit ist bekannt, daß Diuretika zu einer Beeinträchtigung der Glucosetoleranz führen können (W o l f f et al., 1963).

Als Ursache werden mehrere Mechanismen diskutiert: Zum einen kann durch die Beeinträchtigung der Insulinsekretion eine Störung des Glucosestoffwechsels auftreten. Diese Nebenwirkung wurde besonders unter Diaxozid, einem Derivat der Thiazide beobachtet (F a j a n s , 1968), nicht hingegen unter Chlorthalidon und Hydrochlorothiazid (B e r c h t o l d et al., 1981). Die vermehrte Bereitstellung von Glucose aus dem gespeicherten Glykogen unter diuretischer Therapie ist Folge der Hemmung der Phosphodiesterase (S e n f t und Mitarbeiter, 1977). Die Hemmung der Phosphodiesterase ihrerseits führt zur vermehrten Bildung von zyklischen AMP, wodurch die Gly-

kogenolyse aktiviert wird. Der Kaliumspiegel spielt ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Veränderung des Glucosestoffwechsels unter diuretischer Therapie. K e w i t z und W e b e r (1981) weisen in diesem Zusammenhang darauf hin, daß eine Hypokaliämie das Auftreten einer Hyperglykämie begünstigt. Eine Erklärung für die diabetogene Wirkung einer Hypokaliaemie ist, daß Kalium per se die Insulinsekretion stimuliert. Aber auch eine Hemmung glykolytischer Enzyme sowie des Membrantransportes der Glucose - wie von J u n g und M o o k e r j e e (1976) beschrieben - können zu einer Hyperglykämie unter Diuretika-Therapie beitragen.

Unter Langzeittherapie mit Diuretika wurden nahezu ausnahmslos Verschlechterungen der Glucosetoleranz beobachtet:

A m e r y et al. (1978) konnten im Rahmen einer placebokontrollierten Doppelblind-Studie an 21 älteren (über 60jährig) Hypertonikern nach 2jähriger Behandlung mit 25 - 50 mg Hydrochlorothiazid und gleichzeitig 50 - 100 mg Triamteren eine signifikante ($p < 0,0001$) Erhöhung des mittleren Nüchternblutzuckers um 9,6 mg% gegenüber einem Abfall um 3,1 mg% in der Placebogruppe nachweisen. Im Glucosetoleranztest war der mittlere Blutzuckerspiegel eine Stunde nach Gabe von 50 g Glucose in der Diuretika-Gruppe um 26,6 mg% angestiegen gegenüber einem Abfall um 5,3 mg% in der Placebogruppe ($p < 0,05$). Die Autoren beschreiben eine klare positive Beziehung der Glucosetoleranzstörung von der Neigung zur Hypokaliämie.

G l ü c k et al. (1980) beschrieben unter einer 6wöchigen Therapie mit tgl. 100 mg Chlorthalidon an 19 männlichen Patienten mit essentieller Hypertonie einen signifikanten ($p < 0,01$) Anstieg der mittleren Nüchternblutzuckerwerte von 94 mg% auf 104 mg%.

In einer weiteren Studie konnten G r i m m et al. (1981) unter 6wöchiger Verabreichung von tgl. 100 mg Chlorthalidon bei 39 Hypertonikern einen signifikanten

($p < 0,01$) Anstieg der Nüchternblutzuckerspiegel um 15,1 mg% beobachten.

S c h n a p e r et al. (1977) sahen bei 311 Patienten, die mit tgl. 50 - 100 Chlorthalidon behandelt wurden, im Vergleich mit einem Kontrollkollektiv von 325 placebobehandelten Personen nach 12monatiger Therapiedauer nur eine gering signifikante ($p < 0,05$) Erhöhung der Nüchternglucose. Genaue Zahlenwerte wurden in dieser Arbeit jedoch nicht angegeben.

Die bislang umfangreichste Langzeituntersuchung des Kohlenhydratstoffwechsels unter Diuretika-Therapie wurde von L e w i s et al. (1976) vorgelegt; in dieser Arbeit wurden 51 Patienten mit vier verschiedenen Diuretika (Chlorthalidon, Chlorexolon, Chlorothiazid und Furosemid) 6 Jahre behandelt. Während nach einem Therapiejahr noch keine Störung des Kohlenhydratstoffwechsels zu sichern war, waren nach 6 Jahren sowohl die Nüchternblutzuckerwerte als auch die Glucosetoleranz hoch signifikant ($p < 0,001$) verändert. Diese Veränderung war jedoch nach Absetzen der Diuretika-Therapie wieder reversibel.

J o o s et al. (1980) untersuchten im Rahmen einer placebokontrollierten Cross-over-Studie den Einfluß von 100 mg Chlorthalidon oder 100 mg Hydrochlorothiazid bzw. 2 x 40 mg Furosemid für jeweils 3 Wochen auf den Kohlenhydratstoffwechsel bei 12 gesunden freiwilligen Probanden; die Autoren fanden keine signifikanten Veränderungen.

5.2.2.3. Kohlenhydratstoffwechsel unter Therapie mit Betarezeptorenblocker-Diuretika-Kombinationen

Da unter Betarezeptorenblocker-Therapie in der Tendenz eher ein Abfall der Blutzuckerwerte zu beobachten ist, unter Monotherapie mit Diuretika jedoch Nüchternblutzuckeranstiege gesehen werden, könnten sich beide Effekte bei Kombination der Substanzen neutralisieren.

In wenigen vorliegenden Arbeiten wurde zwar von S c h r e y et al. (1984) unter tgl. 20 mg Bemetizid, 40 mg Triamteren und 200 mg Bupranolol bei 15 Patienten nach 8 Wochen Therapie ein signifikanter ($p < 0,05$) Abfall des mittleren Nüchternblutzuckers um 8 mg% von 81 mg% auf 73 mg% festgestellt; nach 12wöchiger Behandlung hatten die Werte jedoch wieder den Ausgangswert erreicht.

In einer weiteren Studie von H. v. F r a n k e n b e r g et al. (1983) erhielten 135 Patienten mit essentieller Hypertonie 1 x tgl. 40 mg Penbutolol und 20 mg Furosemid sowie 54 Patienten 2 x tgl. die genannte Kombination über insgesamt 52 Wochen. Die Autoren konnten weder bei den 111 Nichtdiabetikern noch den 24 diabetischen Hypertonikern signifikante Veränderungen dokumentieren.

Auch F a u p e l et al. (1979) konnten unter der Kombination von 20 mg Metipranolol und 2,5 mg Butizid 1 - 2 x tgl. bei 23 Hypertonikern weder nach 3- noch nach 6monatiger Therapie eine signifikante Änderung der Nüchternblutzuckerwerte feststellen.

B a u e r et al. (1981) konnten unter der Kombination von 100 mg Hydrochlorothiazid mit durchschnittlich 200 mg Propranolol bzw. 500 mg Ticrynafen mit durchschnittlich 222 mg Propranolol tgl. nach 3monatiger Behandlungsdauer bei 25 Patienten in der Hydrochlorothiazid-Gruppe einen Anstieg des mittleren Nüchternblutzuckers von 94,2 mg% auf 102,3 mg% und in der Ticrynafen-Gruppe einen geringen Abfall von 102,6 mg% auf 98,5 mg% beobachten. Weder der Anstieg noch der Abfall waren statistisch zu sichern.

Damit haben sich in allen genannten Arbeiten durch die Kombination von Betarezeptorenblockern und Diuretika die gegensätzlichen Veränderungen auf den Kohlenhydratstoffwechsel nahezu vollständig aufgehoben.

5.2.3. Harnsäurestoffwechsel

Unter der antihypertensiven Dreifachtherapie wurde weder nach 2 Wochen noch nach 10 Wochen Behandlung eine wesentliche Veränderung des mittleren Harnsäurespiegels beobachtet. Sowohl der geringe Anstieg von 6,4 mg% auf 6,5 mg% nach 2wöchiger Therapie als auch der leichte Abfall auf 6,3 mg% nach 10 Wochen Therapie waren statistisch nicht zu sichern.

M ü l l e r - B ü h l und D i e h m konnten (1984) unter einer Kombinationstherapie mit 100 mg Metoprolol, 12,5 mg Hydrochlorothiazid und 25 mg Hydralazin über insgesamt 24 Wochen bei 42 Patienten, die zur Auswertung gelangten, ebenfalls keine signifikanten Veränderungen des mittleren Harnsäurespiegels beobachten.

Auch in der Studie von M i c h e l und W e n d t (1983), die an 71 Hypertonikern mit Diabetes mellitus Typ II unter Praxisbedingungen den Einfluß der antihypertensiv wirksamen Kombination aus 80 mg Oxprenolol, 25 mg Hydralazin und 10 mg Chlorthalidon 1 - 4 x tgl. über einen Behandlungszeitraum von 6 Wochen u. a. auf den Harnsäurespiegel untersuchten, wurden keine nennenswerten Veränderungen beobachtet.

T e u f e l et al. (1984) dagegen konnten in ihrer Multicenter-Studie unter 20 mg Metipranolol, 2,5 mg Butizid und 25 mg Dihydralazin 1 - 3 x tgl. über 6 Wochen an 373 Hypertonikern einen gering signifikanten ($p < 0,05$) Anstieg der Harnsäure von 5,7 mg% auf 5,9 mg% beobachten.

5.2.3.1. Harnsäurespiegel und Betarezeptorenblockertherapie

L e r e n et al. (1980) konnten an einem Patientenkollektiv von 23 männlichen Hypertonikern unter einer Propranolol-Therapie mit 40 - 160 mg tgl. über einen Behandlungszeitraum von 8 Wochen einen Anstieg des mittleren

Harnsäurespiegels von 5,5 mg% auf 6,1 mg% nachweisen. Dieser Anstieg war auch statistisch zu sichern ($p < 0,01$).

B e r g l u n d et al. (1981) bestätigten die vorgenannten Befunde in ihrer Studie unter 6jähriger Propranolol-Therapie mit 160 - 320 mg tgl. an 50 Patienten mit Hypertonie. Dabei stieg der mittlere Harnsäurespiegel von 5,0 mg% auf 6,1 mg% signifikant ($p < 0,01$) an.

E l i a s s o n et al. (1981) konnten im Rahmen ihrer Fettstoffwechselstudie an 15 Hypertonikern unter 100 - 200 mg Atenolol über durchschnittlich 8 Monate keine signifikante Änderung des Harnsäurespiegels feststellen.

Auch K j e l d s o n et al. (1982) sahen unter der Medikation mit tgl. 80 - 160 mg Oxprenolol bzw. tgl. 50 - 100 mg Atenolol über 18 Wochen bei 10 bzw. 9 Hypertonikern keine wesentliche Veränderung des Harnsäurespiegels.

W i l c o x (1978) konnte ebenfalls keine signifikanten Veränderungen des Harnsäurespiegels unter div. Betarezeptorenblockertherapie nachweisen. In dieser randomisierten Cross-over-Studie hatten 15 Patienten mit essentieller Hypertonie für jeweils 4 Wochen tgl. 200 - 400 mg Acebutolol, 100 - 200 mg Atenolol, 300 - 600 mg Labetalol, 5 - 15 mg Pindolol, 80 - 160 mg Propranolol sowie 10 - 20 mg Timolol verabreicht bekommen.

Für den gelegentlich beobachteten Anstieg der Serumharnsäure kann eine schlüssige Erklärung zur Zeit nicht angegeben werden. Möglicherweise besteht jedoch ein Zusammenhang zwischen Anstieg der Harnsäure und leichter Verminderung der Nierendurchblutung (P e d e r s e n , 1975; B a u e r et al. 1979) unter Betarezeptorenblockade.

5.2.3.2. Harnsäurespiegel und Diuretikatherapie

Durch jede diuretisch wirksame Dosis eines Thiazid-Diuretikums oder eines Schleifendiuretikums kommt es infolge einer verminderten Ausscheidung und einer verstärkten Reabsorption der Harnsäure zu einer Erhöhung der Harnsäurekonzentration im Plasma (Kewitz und Weber, 1981).

Joos et al. (1980) berichteten in ihrer placebokontrollierten Cross-over-Studie mit tgl. 100 mg Hydrochlorothiazid bzw. 100 mg Chlorthalidon oder 80 mg Furosemid an 12 gesunden freiwilligen Probanden über jeweils 3 Wochen von deutlichen Anstiegen der mittleren Harnsäurespiegel. Unter Chlorthalidon stiegen die Werte im Mittel von 5,58 mg% auf 7,36 mg%, unter Hydrochlorothiazid auf 6,76 mg% und unter Furosemid auf 6,79 mg% ($p < 0,001$) für alle Veränderungen an.

Bauer et al. (1981) beschrieben unter der Therapie mit durchschnittlich tgl. 75 mg Hydrochlorothiazid an 25 Hypertonikern über 4 Wochen einen signifikanten ($p < 0,001$) Anstieg der Harnsäure von 6,1 mg% auf 7,6 mg%. Wilcox (1978) konnte ebenfalls einen signifikanten ($p < 0,001$) Anstieg des mittleren Harnsäurespiegels von 5,8 mg% auf 7,3 mg% bei 15 Hypertonikern, die durchschnittlich tgl. 7,5 mg Bendrofluazid über 4 Wochen erhielten, nachweisen.

Das Ausmaß der Erhöhung der Plasmaharnsäurespiegel scheint dosisabhängig zu sein. So beobachteten Bengtsson et al. (1979) unter diuretischer Therapie mit 50 mg Chlorthalidon oder Hydrochlorothiazid eine Steigerung der Harnsäure um 1,5 mg%; nach Reduktion der Tagesdosis um 50 % nahm auch der Harnsäureanstieg um die Hälfte ab.

5.2.3.3. Harnsäurespiegel unter Betarezeptorenblocker-Diuretika-Kombinationstherapie

Da unter Diuretikatherapie konstant und unter Therapie mit Betarezeptorenblockern gelegentlich Anstiege der Serumharnsäure beobachtet werden (s.o.), könnte unter der Kombination beider Substanzen ein besonders ausgeprägter Anstieg resultieren. Die vorliegende Literatur widerlegt diese Möglichkeit jedoch weitgehend:

S c h r e y et al. (1984) konnten unter einer Kombinationsbehandlung mit tgl. 20 mg Bemetizid, 40 mg Triamteren und 200 mg Bupranolol bei 15 Patienten mit essentieller Hypertonie während einer 12wöchigen Beobachtungsdauer keine Veränderungen der Harnsäurewerte nachweisen. Der leichte Abfall von 5,1 mg% vor Therapie auf 4,9 mg% nach Therapie ließ sich statistisch nicht sichern. Auch in der Studie von F a u p e l et al. (1979), in der die metabolischen Wirkungen einer Kombination aus 20 mg Metipranolol und 2,5 mg Butizid 1 - 2 x tgl. beobachtet wurden, stiegen die Harnsäurewerte bei 19 Hypertonikern im Mittel nur geringfügig und statistisch nicht signifikant von 5,97 mg% auf 6,18 mg% nach 6monatiger Therapie an.

Von F r a n k e n b e r g et al. (1983) beobachteten an 135 Patienten mit Hypertonie, die eine Kombination aus 40 mg Penbutolol und 40 mg Furosemid über 52 Wochen erhielten, ebenfalls keine Änderungen der Harnsäurewerte, die vor Therapie im Mittel bei 5,54 mg% und nach 1jähriger Therapie bei 5,58 mg% lagen.

Lediglich in der von M i d d e k e und H o l z g r e v e (1981) vorgelegten Studie stiegen die Serumharnsäurewerte unter der Kombination von Betarezeptorenblockern und Diuretika signifikant an. Unter Verwendung von 20 mg Pindolol mit 10 mg Clopamid stieg die Harnsäure innerhalb von 4 Wochen von 5,00 auf 5,72 mg% ($p < 0,01$). Unter Verwendung von 20 mg Timolol in Verbindung mit 50 mg Hydrochlorothiazid und 5 mg Amilorid stieg die Harnsäure von 5,00 auf 6,21 mg% ($p < 0,01$).

Somit läßt sich bei Betrachtung der Harnsäureveränderungen eine Analogie zu Veränderungen der Lipidwerte ziehen:

Obwohl unter Monotherapie mit Betarezeptorenblockern als auch mit Diuretika eindeutige Veränderungen der Harnsäure zu sichern sind, scheint bei Kombination beider Substanzen diese metabolische Störung seltener vorhanden zu sein. Zum einen ist dieser günstige Effekt der Kombination vermutlich auf eine Verringerung der Dosis der Einzelkomponenten zurückzuführen, zum anderen sprechen diese Befunde dafür, daß unterschiedliche Mechanismen den Harnsäureanstiegen unter Betarezeptorenblockern und Diuretika zugrundeliegen.

5.2.4. Kaliumhaushalt

In der vorliegenden Arbeit wurde nach 10wöchiger Therapie ein leichter, aber signifikanter ($p < 0,01$) Abfall des Serumkaliumspiegels von 4,17 mmol/l auf 3,99 mmol/l beobachtet.

Auch T e u f e l et al. (1984) konnten in ihrer Studie an 368 Patienten mit Hypertonie, die mit einer Kombination aus 20 mg Metipranolol, 2,5 mg Butizid und 25 mg Dihydralazin 1 - 3 x tgl. behandelt wurden, nach 6wöchiger Therapie einen signifikanten ($p < 0,05$) Abfall des Kaliumspiegels von 4,39 mmol/l auf 4,29 nachweisen.

M i c h e l und W e n d t (1983) untersuchten an 71 Hypertonikern mit Diabetes mellitus u. a. die Wirkung einer Kombination aus 80 mg Oxprenolol, 25 mg Hydralazin und 10 mg Chlorthalidon 1 - 4 x tgl. auf den Kaliumhaushalt. Nach 6wöchiger Therapie war ein geringer, nicht signifikanter Abfall des mittleren Kaliumspiegels von 4,28 mmol/l auf 4,25 mmol/l nachweisbar. M ü l l e r - B ü h l und D i e h m (1984) konnten in ihrer Studie unter einer fixen Kombination aus 100 mg Metoprolol, 12,5 mg Hydrochlorothiazid und 25 mg Hydralazin 1 - 2 x täglich bei 42 Hypertonikern nach einer Behand-

lungsdauer von 24 Wochen ebenfalls nur einen leichten, nicht signifikanten Abfall des Kaliumspiegels im Mittel von 4,1 mmol/l auf 4,0 mmol/l nachweisen.

Demnach scheint die hypokaliaemische Wirkung der in der vorliegenden Arbeit eingesetzten Diuretikadosis von 5 mg Bendroflumethiazid und diejenige der in der Arbeit von T e u f e l et al. (1984) verwendeten Butiziddosis von im Mittel 3,35 mg stärker zu sein, als die hypokaliaemische Wirkung der Diuretikadosis in den Arbeiten von M i c h e l und W e n d t (1983) von 10 mg bis maximal 40 mg Chlorthalidon bzw. M ü l l e r - B ü h l und D i e h m (1984) mit im Mittel 15,0 mg Hydrochlorothiazid. Andererseits kann auch die der Hypokaliaemieneigung entgegenwirkende Betarezeptorenblockerdosierung (s.u.) für die Unterschiede mitverantwortlich sein.

5.2.4.1. Kaliumhaushalt unter Betarezeptorenblocker-Monotherapie

K l u m p p et al. (1976) beobachteten bei 31 Patienten mit essentieller Hypertonie unter Verabreichung von täglich 180 - 360 mg Propranolol nach 4wöchiger Behandlung einen geringen, aber signifikanten ($p < 0,05$) Anstieg des mittleren Kaliumspiegels von 4,1 mmol/l auf 4,3 mmol/l.

Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen P e a r s o n et al. (1976), die 12 Patienten mit tgl. 120 - 240 mg Oxprenolol über 6 Wochen therapierten und ebenfalls einen signifikanten ($p < 0,001$) Anstieg des Kaliumspiegels im Mittel von 3,6 mmol/l auf 3,9 mmol/l sahen.

Die Ursache für den Anstieg des Plasmakaliums ist noch unklar. Nach Betarezeptorenblockade wurde u. a. von A g o s t i n i et al. (1973) sowie W i n t e r h a l t e r et al. (1974) ein Austritt des Kaliums aus den Zellen beobachtet.

Von größerer Bedeutung für den Kaliumanstieg sollte jedoch die Suppression der Plasmareninaktivität sein, die

unter Betarezeptorenblockade regelmäßig beobachtet wird (Weidmann et al., 1976); als Folge der Reninsuppression sinkt die Angiotensinaktivität und nachfolgend die Aldosteronsekretion ab. Mit Abnahme der Aldosteronwirkung wird weniger Kalium renal eliminiert.

5.2.4.2. Kaliumspiegel unter antihypertensiver Diuretika-Therapie

Das Absinken des Kaliumspiegels unter Thiazidtherapie ist das bekannteste Langzeitrisiko.

So beobachtete Wilcox (1978) bereits nach 4wöchiger antihypertensiver Therapie mit durchschnittlich 7,5 mg Bendrofluazid bei 15 essentiellen Hypertonikern einen hoch signifikanten ($p < 0,001$) Abfall des Kaliumspiegels von 4,1 mmol/l auf 3,6 mmol/l. Der Hypokaliaemie kommt vermutlich bei einer diuretika-bedingten Kohlenhydratstoffwechselstörung eine wesentliche Bedeutung zu (s.o.); die Hypokaliaemie gilt als cardialer Risikofaktor, nachdem auch bei nicht digitalisierten Patienten eine direkte Abhängigkeit vertikulärer Rhythmusstörungen vom Ausmaß der Hypokaliaemie beobachtet wurde (Nordrehaug, 1980; MRC-Trial, 1983).

5.2.4.3. Kaliumspiegel unter Betarezeptorenblocker-Diuretika-Kombinationstherapie

Da unter Betarezeptorenblocker-Therapie Kaliumanstiege beobachtet werden und die Behandlung mit Diuretika zu Hypokaliaemien führt, ist es denkbar, daß bei Kombination beider Substanzen sich diese Wirkungen gegenseitig aufheben.

Faupel et al. (1979) sahen unter der Kombination aus 20 mg Metipranolol und 2,5 mg Butizid an 19 Patienten keine wesentliche Beeinflussung des Kaliumhaushaltes:

Der Kaliumspiegel lag im Mittel bei 4,12 mmol/l nach 6mo-

natiger Therapie bei einem Ausgangswert in der Leerphase von 4,13 mmol/l.

Von Frankenberg et al. (1983) beobachteten bei 135 Patienten hingegen, die über 52 Wochen tgl. 40 mg Penbutolol und 20 mg Furosemid erhielten, einen signifikanten ($p < 0,001$) Abfall des mittleren Kaliumspiegels von 4,48 mmol/l auf 4,26 mmol/l.

Bei dieser Kombination hat sich offensichtlich die Wirkung des Diuretikumanteils durchgesetzt.

Middeke und Holzgreve (1981) konnten nachweisen, daß die Kombination von 20 mg Pindolol mit 10 mg Clopamid zu einem Abfall der Kaliumwerte innerhalb 8 Wochen von 4,24 mmol/l auf 3,92 mmol/l führt ($p < 0,05$).

6. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 84 Patienten mit essentieller Hypertonie der Schweregrade I und II nach WHO, deren Blutdruck diastolisch über 94 mmHg und unter 121 mmHg lag, wurden die Wirkungen einer fixen Beta-Rezeptorenblocker-Diuretikum-Vasodilatator-Kombination (2 x tgl.: 60 mg Propranolol, 2,5 mg Bendroflumethiazid und 25 mg Hydralazin) auf den Blutdruck, die Pulsfrequenz und die Stoffwechselparameter Cholesterin, Triglyceride, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Nüchternglucose, HbA_I, Harnsäure und Serum-Kalium während einer 2- und 10wöchigen Behandlungszeit untersucht.

Der mittlere Blutdruck sank im Sitzen von 171,4/105,0 mmHg über 147,0/89,7 mmHg (2 Wo.) auf 142,7/84,6 mmHg (10 Wo.) sowie im Stehen von 170,5/107,6 mmHg über 147,3/92,4 mmHg (2 Wo.) auf 142,4/86,3 mmHg (10 Wo.), ($p < 0,001$ für alle Werte gegenüber dem Ausgangswert am Ende der Placebophase). Es wurde ebenfalls eine signifikante ($p < 0,001$) Senkung der Pulsfrequenz und eine signifikante ($p < 0,001$) Abnahme des Körpergewichtes beobachtet.

Unter den Lipid-Veränderungen war lediglich ein vorübergehender Anstieg der Triglyceride und des Cholesterins nach 2wöchiger Therapie statistisch ($p < 0,01$) zu sichern. Nach 10wöchiger Therapie lagen alle Lipidwerte wieder im Bereich der Ausgangswerte.

Nach 2wöchiger Therapie wurde ein signifikanter ($p < 0,01$) Anstieg der Nüchternglucosewerte beobachtet, die nach 10wöchiger Behandlung wieder deutlich gesenkt waren. Die HbA_I-Werte verhielten sich parallel zu den Nüchtern-Blutzuckerwerten. Nach 10wöchiger Therapie waren sie jedoch im Vergleich zum Ausgangswert leicht erniedrigt ($p < 0,05$).

Signifikante Veränderungen des Harnsäurespiegels wurden nicht nachgewiesen.

Das Serum-Kalium war leicht, aber signifikant ($p < 0,01$) nach 10wöchiger Behandlungsdauer erniedrigt.

Die Untersuchungen haben gezeigt, daß der Einsatz der fixen Dreierkombination einen deutlichen und anhaltenden antihypertensiven Effekt besitzt. Ungünstige Stoffwechselnebenwirkungen konnten nur nach kurzer Zeit (2 Wo.) festgestellt werden. Unter Langzeittherapie (10 Wo.) lagen alle geprüften Stoffwechselparameter fast ausnahmslos wieder im Bereich der Ausgangswerte.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1) AGOSTINI, A., C. BERFASCONI, G. C. GERLI (1973):
Oxygen affinity and electrolyte distribution of human blood. Changes induced by propranolol.
Science 182, 300

2) AMERY A., P. BERTHAUX, C. BULPITT (1978):
Glucose intolerance during diuretic therapy. Results of trial by the European Working Party of Hypertension in the Elderly.
Lancet I, 691-693

3) AMES, R. P., P. HILL (1976):
Increase in serum-lipids during treatment of hypertension with chlorthalidone.
Lancet I, 721-723

4) AMES, R. P., P. HILL (1982):
Antihypertensive therapy and the risk of coronary heart disease.
J. Cardiovasc. Pharmacol. 4 (suppl. 2), S206-S212

5) BALLANTYNE D., F. C. BALLANTYNE, M. McMURDO (1981):
Effect of slow oxprenolol and a combination of slow oxprenolol and cyclopenthiazide on plasma lipoproteins.
Atherosclerosis 39, 301-306

6) BAUER, J. H., C. S. BROOKS (1979):
The long-term effect of propranolol on renal function.
Am. J. Med. 66, 405-410

7) BAUER J. H., C. S. BROOKS, I. WEINSTEIN, H. H. WILCOX, M. HEIMBERG, R. N. BURCH, R. BARKLEY (1981):
Effects of diuretic and propranolol on plasma lipoprotein lipids.
Clin. Pharmacol. Ther. 30, 35-43

8) BEINART I. W., D. G. CRAMP, R. M. PEARSON, C. W. H. HAVARD (1979):
The effect of metoprolol on plasma lipids.
Postgrad. med. J. 55, 709-711

9) BENGTSSON C. (1979):
Elevated serum uric acid levels during treatment with antihypertensive drugs.
Acta med. scand. Suppl. 628, 69-71

10) BERCHTOLD P., H. J. CÜPPERS, M. BERGER (1981):
Diuretika, Serum-Glucose und Diabetes mellitus.
Dtsch. med. Wschr. 106, 1712-1714

11) BERGER W., G. E. SONNENBERG (1980):
Blutzucker-Tagesprofile und Hämoglobin A_I bzw. A_{Ic} zur Überwachung der Diabetes-Behandlung.
Schweiz. med. Wschr. 110, 485-491

12) BERGLUND G., C. ANDERSON (1981):
Betablockers or diuretics in hypertension?
A six year follow-up of blood pressure and metabolic side effects.
Lancet I, 744-747

13) BEWSHER P. D. (1967):
Propranolol, blood-sugar, and exercise.
Lancet I, 104

14) BOEHRINGER K., A. MEIER, P. WEIDMANN, H. SCHIFFL, R. MORDASINI, W. RIESEN (1981):
Einfluß von Hydrochlorothiazid/Amilorid allein oder in Kombination mit Alpha-Methyldopa auf die Serumlipoproteine.
Schweiz. med. Wschr. 111, 525

15) Van BRUMMELEN P., J. A. GEVERS LEUVEN, C. M. van GENT (1979):
Influence of hydrochlorothiazide on the plasma levels of triglycerides, total cholesterol and HDL-cholesterol in patients with essential hypertension.
Curr. Med. Res. Opin. 6, 24-29

16) DAY J. L., N. SIMPSON, J. METCALFE, R. L. PAGE (1979):
Metabolic consequences of atenolol and propranolol in treatment of essential hypertension.
Brit. med. J. 1, 77-80

17) DAY J. L., J. METCALFE, N. SIMPSON (1982):
Adrenergic mechanism in control of plasma lipid concentrations.
Brit. med. J. 284, 1145-1148

18) DEUTSCHE LIGA ZUR BEKÄMPFUNG DES HOHEN BLUTDRUCKS e. V. HEIDELBERG (1981):
Empfehlungen zur Hochdruckbehandlung in der Praxis und zur Behandlung hypertensiver Notfälle.

19) DUJOVNE C. A., S. DeCOURSEY, P. KREHBIEL, B. JACKSON, ST. CHERNOFF (1984):
Serum lipids in normo- and hyperlipidemics after methyldopa and propranolol.
Clin. Pharmacol. Ther. 36,2 157-162

20) ELIASSON K., L.-E. LINS, S. RÖSSNER (1981):
Serum lipoprotein changes during atenolol treatment of essential hypertension.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 20, 335-338

21) ENGLAND J. D. F., L. A. SIMONS, J. C. GIBSON, M. CARLTON (1980):
The effect of metoprolol and atenolol on plasma high density lipoprotein levels in man.
Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 7, 329-333

22) EPSTEIN S. E., E. BRAUNWARD (1966):
The effect of beta-adrenergic blockade on pattern of urinary sodium excretion.
Ann. intern. Med. 65, 20-27

23) FAJANS S. S., J. C. FLOYD, C. A. THITTAULT, R. F. KNOPF, T. S. HARRISON, J. W. CONN (1968):
Further studies on diazoxide suppression of insulin release from abnormal and normal islet tissue in man.
Ann. N. Y. Acad. sci. 150, 261

24) FAUPEL R. P., R. GOTZEN (1979):
Antihypertensive Langzeitbehandlung mit Torrat^{R}.
Med. Klin. 74, 929-934

25) Von FRANKENBERG H., H. H. HOFFMANN, R. SAALBACH (1983):
Hypertoniebehandlung mit dem Kombinationspräparat Betasemid unter Langzeitkontrolle.
Therapiewoche 33, 4317-4326

26) FRANZ I.-W., F. W. LOHMANN (1979):
Der Einfluß einer chronischen sog. kardioselektiven und nicht-kardioselektiven ß-Rezeptoren-Blockade auf den Blutdruck, die 0_2-Aufnahme und den Kohlenhydratstoffwechsel.
Z. Kardiol. 68, 503-509

27) FRANZ I.-W., F. W. LOHMANN (1980):
The effect of ß-blockers on metabolism during exercise. In: Advances in betablocker therapy, proceedings of an international symposium, ed. by Roskamm, K.-H. Graefe.
Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford-Princeton.

28) FRISHMAN W., E. MICHELSON, B. JOHNSON, M. POLAND, J. JOHNSON, P. BRADY, N. KLEIN, TH. LeJEMTEL, C. MASKIN, J. STROM, H. EDER, E. SONNENBLICK, L. DREIFUS (1982):
Effects of beta-adrenergic blockade on plasma lipids: A double-blind randomized placebo-controlled multicenter comparison of labetalol and metoprolol in patients with hypertension.
Amer. J. Cardiol. 49, 984

29) GLÜCK Z., P. WEIDMANN, R. MORDASINI (1980):
Increased serum low density lipoprotein cholesterol in men treated short-term with the diuretic chlorthalidone.
Metabolism 29, 240-245

30) GOLDMAN A. I., B. W. STEELE, H. W. SCHNAPER, A. E. FITZ, E. D. FROHLICH, H. M. PERRY Jr. (1980):
Serum lipoprotein levels during chlorthalidone therapy.
J. Amer. med. Ass. 244, 1691

31) GRIMM R. H., A. S. LEON, D. B. HUNNINGHAKE, K. LENZ, P. HANNAN, H. BLACKBURNE (1981):
Effects of thiazide diuretics on plasma lipids and lipoproteins in mildly hypertensive patients.
Ann. Intern. Med. 94, 7

32) HAMMONS G. T., K. JUNGER, J. M. McDONALD, J. H. LADENSON (1982):
Evaluation of three minicolumn procedures of measuring Hemoglobin A_1.
Clin. Chem. 28, 1775-1778

33) HOLM G., J. HERLITZ, U. SMITH (1981):
Severe hypoglycaemia during physical exercise and treatment with beta-blockers.
Brit. med. J. 282, 1360

34) HOLM G., S. JOHANSSON, A. VEDIN, C. WILHELMSSON, U. SMITH (1980):
The effect of beta-blockade on glucose tolerance and insulin release in adult diabetes.
Acta Med. Scand. 208, 187-191

35) JOOS C., H. KEWITZ, D. REINHOLD-KOURNIATI (1980):
Effects of diuretics on plasma lipoproteins in healthy men.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 17, 251-257

36) JUNG C. Y., B. K. MOOKERJEE (1976):
Inhibitory effect of Furosemide on glucose transport.
J. Lab. Clin. Med. 87, 960

37) KARMAKOSKI J., J. VIIKARI, T. RÖNNEMAA (1983):
Effect of pindolol on serum lipoproteins in patients with coronary heart disease.
Int. J. Clin. Pharm. Ther. 21, 189-191

38) KEWITZ H., W. WEBER (1981):
Stoffwechselstörungen durch Diuretika.
Münch. med. Wschr. 123, 1799-1802

39) KINDERMANN W., W. M. SCHMITT, G. BIRO, A. SCHNABEL (1981):
Metabolismus und hormonelles Verhalten bei Körperarbeit unter akuter Beta-1-Sympathikolyse.
Z. Kardiol. 70, 406

40) KOCH-WESER J. (1974):
Vasodilator drugs in the treatment of hypertension.
Arch. intern. Med. 133: 1017-1027

41) KJELDSEN S.E., I. EIDE, P. LEREN, O. P. FOSS (1982):
Effect on high density lipoprotein cholesterol of atenolol and oxprenolol in patients with mild essential hypertension.
Clin. Sci. 63, 463s-465s

42) KLUMPP F., B. BRAUN, D. KLAUS, R. LEMKE, J. ZEHNER (1976):
Die Behandlung der essentiellen Hypertonie mit Propranolol.
Dtsch. med. Wschr. 101, 1482-1488

43) KRISTENSEN B. O. (1981):
Effect of long-term treatment with betablocking drugs on plasma lipids and lipoproteins.
Brit. med. J. 283, 191-192

44) LAGER I., G. BLOHME, U. SMITH (1979):
Effect of cardioselective and non-selective ß-blokkade on the hypoglycaemic response in insulin-dependent diabetics.
Lancet I, 458-462

45) LASSER N. L., G. GRANDITS, A. W. CAGGIULA, J. A. CUTLER, R. H. GRIMM jr., L. H. KULLER, R. W. SHERWIN, J. STAMLER (1984):
Effects of antihypertensive therapy on plasma lipids and lipoproteins in the multiple risk factor intervention trial.
Am. J. Med. 76, 52-66

46) LEHTONEN A., J. VIIKARI (1979):
Long-term effect of sotalol on plasma lipids.
Clin. Sci. 57, 405-407

47) LEHTONEN A., E. HIETANEN, J. MARNIEMI, P. PELTONEN, J. NISKANEN (1982):
Effect of Pindolol on serum lipids and lipid metabolizing enzymes.
Brit. J. clin. Pharmac. 13, 445-448

48) LEHTONEN A. (1984):
The effect of acebutolol on plasma lipids, blood glucose and serum insulin levels.
Acta Med. Scand. 216, 57-60

49) LEREN P., P. o. FOSS, A. HELGELAND, I. HOLME, P. G. LUND-LARSEN (1980):
Effect of propranolol and prazosin on blood lipids.
Lancet II, 4-6

50) LEREN P., P. O. FOSS, A. HELGELAND, I. HJERMANN, I. HOLME (1981):
Effects of pindolol and hydrochlorothiazide on blood lipids - The Oslo Study.
Clinical Trials Journal 13, 4, 254-261

51) LEREN P., A. HELGELAND, I. HJERMANN (1981):
Effects of propranolol and prazosin on blood lipids: The Oslo Study.
J. Cardiovascul. Med., Spec. Suppl., 23-25

52) LEWIS P. J., A. PETRIE, E. M. KOHNER, C. T. DOLLERY (1976):
Deterioration of glucose tolerance in hypertensive patients on prolonged diuretic treatment.
Lancet I, 564-566

53) LOHMANN F. W. (1981):
Die Beeinflussung des Stoffwechsels durch Beta-Rezeptoren-Blocker.
Klin. Wschr. 59, 49-57

54) LOHMANN F. W. (1981):
Beta-Rezeptoren-Blocker. Metabolische Wirkungen und Konsequenzen für die Therapie.
Münch. med. Wschr. 123, 1795-1798

55) LOHMANN F. W. (1983):
Metabolische Auswirkungen der antihypertensiven Therapie. In: Stoffwechsel und medikamentöse Hochdruckbehandlung - Versuch einer Standortbestimmung - hrsg. von F. W. Lohmann. Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, S. 15-26

56) LOPES-VIRELLA M. F., P. STONE, S. ELLIS, J. A. COLWELL (1977):
Cholesterol determination in high density lipoproteins separated by three different methods.
Clin. Chem. 23, 882

57) MARTIGNONI A., G. PERANI, G. FINARDI, E. MASTROPASQUA, R. FOGARI (1982):
Effect of mepindolol on serum lipids.
Int. J. Clin. Pharm. Ther. 20, 543-545

58) MEDICAL RESEARCH COUNCIL WORKING PARTY ON MILD TO MODERATE HYPERTENSION (1981):
Adverse reactions to bendrofluazide and propranolol for the treatment of mild hypertension.
Lancet II, 539-543

59) MEDICAL RESEARCH COUNCIL WORKING PARTY ON MILD TO MODERATE HYPERTENSION (1983):
Ventricular extrasystoles during thiazide treatment: substudy of MRC mild hypertension trial.
Brit. med. J. 287, 1249-1253

60) MICHEL W., G. WENDT (1983):
Wirkung einer Betablocker-, Diuretika- und Hydralazin-Kombination bei Hypertonikern mit Diabetes mellitus.
Der Praktische Arzt 16, 1465-1477

61) MIDDEKE M., H. HOLZGREVE (1981):
Kaliumhaushalt bei antihypertensiver Therapie mit ß-Rezeptorenblocker-Saluretika-Kombinationen.
Dtsch. med. Wschr. 106, 396-400

62) MIDDEKE M., P. WEISWEILER, P. SCHWANDT, H. HOLZGREVE (1983):
Serumlipoproteine unter antihypertensiver Langzeittherapie mit Betarezeptorenblockern und Diuretika.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 89, 665-668

63) MIETTINEN T. A., H. VANHANEN, J. K. HUTTUNEN, V. NAUKKARINEN, S. MATTILA, T. STRANDBERG, T. KUMLIN (1982):
HDL cholesterol and ß-adrenoceptor blocking agents in a 5 year multifactorial primary prevention trial.
Brit. J. clin. Pharm. 13, 431S-434S

64) MÜLLER-BÜHL U., C. DIEHM (1984):
Behandlung der Hypertonie mit einem kardioselektiven Betablocker in fixer Kombination.
Therapiewoche 34, 4528-4534

65) NAKAJIMA K. (1983):
Effects of carteolol on lipid metabolism.
Jap. Pharm. Ther. 11, 1-11

66) NORDREHAUG J. D. (1980):
Malignant arrhythmias in relation to serum potassium values in patients with an acute mycoardial infarction.
Acta Med. Scand. (suppl) 647, 101-107

67) PASOTTI C., A. CAPRA, G. FIORELLA, C. VIBELLI, S. M. CHIERICHETTI (1982):
Effects of pindolol and metoprolol on plasma lipids and lipoproteins.
Brit. J. clin. Pharm. 13, 435S-439S

68) PEARSON R. M., M. R. BENDING, C. J. BULPITT, C. F. GEORGE, D. R. HOLE, F. M. WILILAMS, A. M. BRECKENRIDGE (1976):
Trial of combination of guanethidine and oxprenolol in hypertension.
Brit. med. J. 1, 933-936

69) PEDERSEN, E. B. (1975):
Glomerular filtration rate and renal plasma flow in patients with essential hypertension before and after treatment with alprenolol.
Acta Med. Scand. 198, 365-371

70) PERRY H. M., MILLS, E. J. (1962):
The effect of oral hydralazine on circulation human cholesterol.
Amer. J. Med. Sci. 243, 564-573

71) RÖSSNER S., L. WEINER (1983):
Atenolol and metoprolol: Comparison of effects on blood pressure and serum lipoproteins, and side effects.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 24, 573-577

72) RUSSMANN D., W. HAASE (1984):
Multizentrische klinische Prüfung mit Trepress^{R} bei Patienten mit essentieller Hypertonie.
Therapiewoche 34, 5159-5164

73) SCHAUER I., U. SCHAUER, K. RÜHLING, K. THIELMANN (1980):
The effect of propranolol treatment on total cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides, postheparin lipolytic activity and lecithin: Cholesterol acyltransferase in hypertensive individuals.
Artery 8, 146-150

74) SCHERNTHANER G. (1982):
Glykohämoglobin (HbA_1): ein wertvoller Parameter zur Beurteilung der Diabetes-Langzeitkontrolle.
Dtsch. med. Wschr. 107, 1099-1101

75) SCHNAPER H., A. FITZ, E. FROHLICH, A. GOLDMAN, H. M. PERRY jr., B. STEELE (1977):
Chlorthalidone and serum cholesterol.
Lancet II, 295

76) SCHREY A., J. HOFFMANN, R. GRUND (1984):
Antihypertonika und atherogenes Risiko.
Therapiewoche 34, 3144-3158

77) SCHWARTZKOPFF W. (1984):
Verhalten der Lipide, Lipoproteine und der hormonellen Inkretion bei Kurzzeittherapie mit einem kardioselektiven bzw. nicht-kardioselektiven Betablocker.
Therapiewoche 34, 3126-3143

78) SCHWARTZKOPFF W., C. LULEY, D. CALDER (1984):
Verhalten der Lipide und Lipoproteine, der Glukosetoleranz und der Harnsäure unter Langzeittherapie mit Mepindolol bei normo- und hyperlipoproteinämischen Koronarpatienten.
Therapiewoche 34, 7024-7046

79) SENFT G., W. LOSERT, G. SCHULTZ, R. SITT, H. K. BARTELHEIMER (1977):
Ursachen und Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel unter dem Einfluß sulfonamidierter Diuretika.
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. (Pharmacol. Exp. Pathol.) 255, 369

80) SHAW J., J. D. F. ENGLAND, A. S. P. HUA (1978):
Beta-blockers and plasma triglycerides.
Brit. med. J. 1, 986

81) SIEDEL J., H. SCHLUMBERGER, S. KLOSE, J. ZIEGENHORN, A. W. WAHLEFELD (1981):
Improved reagent for the enzymatic determination of serum cholesterol.
J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 19, 838

82) SOMMERS K., L. S. de VILLIERS, M. van WYK, H. S. SCHOEMAN (1981):
The effects of labetalol and oxprenolol on blood lipids.
S. Afr. med. J. 60, 379-380

83) TANAKA N., S. SAKAGUCHI, K. OSHIGE, T. NIIMURA, T. KANEHISA (1976):
Effect of chronic administration of propranolol on lipoprotein composition.
Metabolism 25, 1071-1075

84) TEUFEL W., W. BARTSCH, M. GLOCKE, W. HÄCKER (1984):
Die Behandlung der arteriellen Hypertonie.
Therapiewoche 34, 1203-1214

85) VÄLIMÄKI M., K. HARNO, E. A. NIKKILÄ (1983):
Serum lipoproteins and indices of glucose tolerance during diuretic therapy: A comparison between hydrochlorothiazide and piretanide.
J. Cardiovasc. Pharmacol. 5, 525-530

86) VETERANS ADMINISTRATION COOPERATIVE STUDY GROUP ON ANTIHYPERTENSIVE AGENTS (1982):
Comparison of propranolol and hydrochlorothiazide for the initial treatment of hypertension.
JAMA 248, 1996-2003

87) WAHLEFELD A. W. (1974):
Triglyceride - Bestimmung nach enzymatischer Verseifung in H. U. Bergmeyer: Methoden der enzymatischen Analyse.
3. Aufl. Bd. II, Verlag Chemie, Weinheim, S. 1878-1882

88) WAHREN J., P. FELIG, L. HAGENFELDT (1978):
Physical exercise and fuel homeostasis in diabetes mellitus.
Diabetologia 14, 213-222

89) WEIDMANN P., A. MEIER, R. MORDASINI, W. RIESEN, C. BACHMANN, E. PEHEIM (1981):
Diuretic treatment and serum lipoproteins: effect of tienilic acid and indapamide.
Klin. Wschr. 59, 343-346

90) WEIDMANN P., C. BERETTA-PICCOLI, W. ZIEGLER, D. HIRSCH, R. de CHÂTEL, F. C. REUBI (1976):
Beziehungen zwischen Blutdruck, Blutvolumen, Plasma-Renin und Urin-Katecholaminen während Betablockade bei essentieller Hypertonie.
Klin. Wschr. 54, 765-773

91) WHO (1978): Arterial hypertension.
WHO Techn. Report 628

92) WIDDOWSON G. M., J. R. PENTON (1972):
Determination of serum or plasma glucose on the AutoAnalyzer II by use of the hexokinase reaction.
Clin. Chem. 18, 39

93) WILCOX R. G. (1978):
Randomised study of six beta-blockers and a thiazide diuretic in essential hypertension.
Brit. med. J. 2, 383-385

94) WINTERHALTER K. H., P. TUCKSCHMID (1974):
Oxygen dissociation from haemoglobin.
In: Schweizer, W. (Ed.): Beta-Blockers.
Present status and future prospects
(Huber: Bern 1974), 184

95) WOLFF F.W., W. W. PARMLEY, K. WHITE, R. OKUN (1963):
Drug induced diabetes. Diabetogenic activity of long-term administration of benzothiadiazines.
JAMA 185, 568

96) WRIGHT A. D., S. G. BARBER, M. J. KENDALL, P. H. POOLE (1979):
Beta-adrenoceptor-blocking drugs and blood sugar control in diabetes mellitus.
Brit. med. J. 1, 159-161

97) YEH C. K., J. S. KROWER, R. S. BAUER (1983):
An improved uric acid method for the TECHNICON SMAC system.
Clin. Chem. 29 (6), 1285

98) ZACEST R., E. GILMORE, J. KOCH-WESER (1972):
Treatment of essential hypertension with combined vasodilatation and beta-adrenergic blockade.
N. Engl. J. Med. 286, 617-622

L E B E N S L A U F

Am 15. Januar 1943 wurde ich als einziger Sohn des Stadtsekretärs Günter Pusch und seiner Ehefrau Margot geb. Ollenburg in Berlin-Charlottenburg geboren. Zunächst besuchte ich die 19. Grundschule in Berlin-Kreuzberg und später dann, nach einem Wohnungswechsel meiner Eltern nach Berlin-Lankwitz, den mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig der Tannenberg-Oberschule in Berlin-Lichterfelde. Hier bestand ich am 7. März 1962 die Reifeprüfung.

Danach entschloß ich mich, das Studium der Humanmedizin zu beginnen und wurde am 25. Juni 1962 an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin immatrikuliert. Sämtliche vorklinischen und klinischen Semester absolvierte ich hier in Berlin. Am 16. März 1965 konnte ich mit bestandener ärztlicher Vorprüfung das vorklinische Studium erfolgreich abschließen. Das Staatsexamen bestand ich dann am 1. Oktober 1968 vor dem Ausschuß für die ärztliche Prüfung in Berlin mit dem Urteil -gut-.

Vom 1. November 1968 bis zum 31. Dezember 1969 war ich als Medizinalassistent im Krankenhaus Bethel in Berlin-Lichterfelde beschäftigt. Nach Erhalt der Approbation arbeitete ich zunächst vom 1.1.1970 bis zum 31.3.1972 als Assistenzarzt auf der chirurgischen Abteilung dieses Hauses. Anschließend wechselte ich auf die innere Abteilung, auf der ich bis zum 30.9.1973 als Stationsarzt tätig war.

Seit dem 1. Oktober 1973 bin ich allgemeinärztlich in eigener Praxis in Berlin-Lankwitz niedergelassen.

Ich bin verheiratet und habe mit meiner Ehefrau Ute zwei Söhne im Alter von 16 Jahren (Thomas) und 8 Jahren (Stefan).

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich sehr bei Herrn Prof. Dr. med. Th. Philipp für die Überlassung des Themas, die wertvollen Anleitungen und die Durchsicht der Arbeit bedanken.

Ferner danke ich den praktizierenden Kollegen Dr. med. Th. v. Brück, Dr. med. Ch. Döring, Dr. med. K. Geigenmüller, Dr. med. J. Kleinert, Dr. med. M. Kluge, H.-J. Koplin, Dr. med. H. Reitzig, Dr. med. F.-U. Sonntag für ihr kooperatives Verhalten während der Studie sowie die Überlassung von Patientendaten.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med. G. Assmann, in dessen Institut für klinische Chemie an der Universitätsklinik Münster die erforderlichen Laborparameter bestimmt wurden.